

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin II  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
(Direktor: Prof. Dr. med. B. Osten)  
und dem  
Städtischen Krankenhaus Martha-Maria Halle-Dölau gGmbH  
Akademisches Lehrkrankenhaus der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
Klinik für Innere Medizin II (Chefarzt: Dr. med. W. Schütte)

**Untersuchungen zum Einfluss von Applikationsrhythmen auf Wirksamkeit  
und Toxizität einer palliativen Chemotherapie bei Patienten mit  
fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom mittels  
randomisierter klinischer Studien**

**H a b i l i t a t i o n**

zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med. habil.

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Dr. med. Wolfgang Heinz-Walter Schütte  
geboren am 24. 08. 1958 in Halle/S.

Gutachter:

1. Prof. Dr. B. Osten
2. Prof. Dr. Manegold
3. Prof. Dr. Huber

Verteidigungsdatum: 12.06.2007

Beschlußdatum: 12.06.2007

**urn:nbn:de:gbv:3-000011986**

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000011986>]

## **Referat:**

Das Bronchialkarzinom ist weltweit einer der häufigsten malignen Tumore. Dabei handelt es sich in ca. 80% um nicht-kleinzellige Karzinome, von denen sich ein Großteil bereits bei Diagnosestellung in einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium befindet. In der Erstlinienbehandlung der fortgeschrittenen Stadien IIIB und IV des NSCLC ist eine platinhaltige Kombination mit einer Substanz der dritten Generation therapeutischer Standard. Für die Second-line Situation gilt die Behandlung mit Docetaxel als Referenztherapie. Aufgrund der palliativen Zielstellung der Therapie haben Verträglichkeit und Lebensqualität neben der Wirksamkeit einen hohen Stellenwert.

Die Zielstellung der vorliegenden Arbeit bestand in einer Verbesserung der Wirksamkeit und/oder Verträglichkeit etablierter Chemotherapieregime in der Behandlung des NSCLC durch Modifikation von Applikationsrhythmen. In der First-line Therapie wurden die häufig angewandten Kombinationen Paclitaxel/Carboplatin bzw. Gemcitabine/Carboplatin und in der Second-line Situation die Monotherapie mit Docetaxel in multizentrischen randomisierten klinischen Studien untersucht, wobei jeweils eine modifizierte Applikationsform gegen die Standardtherapie verglichen wurde.

In einer Phase-III-Studie mit Paclitaxel/Carboplatin konnten mit einer wöchentlichen Applikation gegenüber dem 3-wöchentlichen Standard bei vergleichbarem Ansprechen und Überleben eine signifikante Reduktion von Thrombozytopenie, Schmerz und Neurotoxizität erreicht werden. In einer Phase-II-Studie mit der Kombination Gemcitabine/Carboplatin wurde durch Splittung der Carboplatindosis auf die Tage 1 und 8 gegenüber der Standardapplikation der Gesamtdosis am Tag 1 bei unveränderter Gemcitabinegabe ohne Wirksamkeitsverlust eine signifikante Reduktion der Thrombozytopenierate bei ansonsten vergleichbarem Toxizitätsprofil erreicht. In der Second-line Therapie konnte durch die wöchentliche Applikation von Docetaxel gegenüber dem 3-wöchentlichen Standard eine signifikante Reduktion von hämatologischer Toxizität und Alopezie bei im Trend günstigerer Wirksamkeit in Bezug auf das Überleben gefunden werden.

Die Ergebnisse der Arbeit zeigen, dass der therapeutische Index einer Chemotherapie durch Modifikation der Applikationsrhythmen zugunsten einer besseren Verträglichkeit beeinflusst werden kann. Damit kann den betroffenen Patienten in der palliativen Behandlungssituation ein relevanter Vorteil geboten werden.

Schütte, Wolfgang: Untersuchungen zum Einfluss von Applikationsrhythmen auf Wirksamkeit und Toxizität einer palliativen Chemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom mittels randomisierter klinischer Studien. Halle, Univ., Med. Fak., Diss., 142 Seiten, 2006

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	
<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1. Einführung und Problemstellung	1
1.2. Chemotherapie in den operablen Stadien des NSCLC	2
1.3. Ziele einer palliativen Chemotherapie	3
1.4. First-line Therapie in den Stadien IIIB und IV des NSCLC	5
1.4.1. Wirksame Chemotherapiekombinationen	5
1.4.2. Monotherapie, platinfreie oder Dreifachkombinationen	9
1.4.3. Therapiedauer und Erhaltungstherapie	10
1.5. Second-line Therapie	11
1.6. Bedeutung von Applikationsrhythmen in der Behandlung des NSCLC	12
<b>2. Zielstellungen der Arbeit</b>	<b>17</b>
<b>3. Patienten und Methodik</b>	<b>18</b>
3.1. Randomisierte Phase-III-Studie mit Paclitaxel und Carboplatin	18
3.1.1. Studiendesign	18
3.1.2. Studienziele	19
3.1.3. Patientenselektion	19
3.1.4. Kontrolluntersuchungen	21
3.1.5. Therapieabbruch	22
3.1.6. Wirksamkeitsbeurteilung	22
3.1.7. Verträglichkeit	23
3.1.8. Lebensqualität	23
3.1.9. Patienteninformation	23
3.1.10. Datenmanagement und statistische Auswertung	24
3.1.11. Ethikvoten	25
3.2. Randomisierte Phase-II-Studie mit Gemcitabine und Carboplatin	26
3.2.1. Studiendesign	26
3.2.2. Studienziele	26
3.2.3. Patienten	27
3.2.4. Dosierung, Applikation und Dosismodifikation	28

3.2.5.	Studienbegleitende Untersuchungen	31
3.2.6.	Therapieabbruch	31
3.2.7.	Wirksamkeitsbeurteilung	32
3.2.8.	Toxizitätsbeurteilung	32
3.2.9.	Lebensqualität	32
3.2.10.	Patientenaufklärung	32
3.2.11.	Datenmanagement	33
3.2.12.	Statistische Analyse	33
3.2.13.	Ethikvoten	34
3.3.	Randomisierte Phase-III-Studie mit Docetaxel	34
3.3.1.	Studienziele	34
3.3.2.	Patienten	35
3.3.3.	Studiendesign	37
3.3.4.	Studienbegleitende Untersuchungen	38
3.3.5.	Therapieabbruch	39
3.3.6.	Wirksamkeitsbeurteilung	40
3.3.7.	Toxizitätsbeurteilung	40
3.3.8.	Lebensqualitätsanalyse	40
3.3.9.	Patientenaufklärung	40
3.3.10.	Datenmanagement	40
3.3.11.	Statistische Auswertung	41
3.3.12.	Ethikvoten	41
<b>4.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>42</b>
4.1.	Randomisierte Phase-III-Studie mit Paclitaxel und Carboplatin	42
4.1.1.	Patientenrekrutierung	42
4.1.2.	Patientencharakteristik	43
4.1.3.	Remissionsbeurteilung	46
4.1.4.	Überlebensbeurteilung	47
4.1.5.	Einflussfaktoren auf das Überleben	49
4.1.6.	Therapieabhängige Einflussfaktoren nach Arm A und B getrennt	58
4.1.7.	Toxizitätsbeurteilung	64
4.1.8.	Lebensqualität	68
4.1.9.	Zusammenfassung der Ergebnisse	71

4.2.	Randomisierte Phase-II-Studie mit Gemcitabine und Carboplatin	72
4.2.1.	Patientenrekrutierung	72
4.2.2.	Patientencharakteristik	73
4.2.3.	Remissionsbeurteilung	74
4.2.4.	Überlebensbeurteilung	74
4.2.5.	Dosismodifikationen	76
4.2.6.	Toxizitätsbeurteilung	78
4.2.7.	Zusammenfassende Beurteilung	85
4.3.	Randomisierte Phase-III-Studie mit Docetaxel	85
4.3.1.	Patientenrekrutierung	85
4.3.2.	Patientencharakteristik	87
4.3.3.	Remissionsbeurteilung	87
4.3.4.	Überlebensbeurteilung	88
4.3.5.	Einflussfaktoren auf das Überleben	92
4.3.6.	Toxizitätsbeurteilung	93
4.3.7.	Lebensqualität	94
4.3.8.	Zusammenfassung der Ergebnisse	96
<b>5.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>97</b>
5.1.	Diskussion der Therapieansätze	97
5.2.	Diskussion der Paclitaxel/Carboplatin-Studie	98
5.3.	Diskussion der Gemcitabine/Carboplatin-Studie	103
5.4.	Diskussion der Docetaxel-Studie	106
<b>6.</b>	<b>Schlussfolgerungen</b>	<b>111</b>
<b>7.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>112</b>
<b>8.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>114</b>
<b>9.</b>	<b>Thesen</b>	<b>138</b>

## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abb.</b>	Abbildung
<b>AJCC</b>	American Joint Committee of Cancer
<b>AP</b>	Alkalische Phosphatase
<b>ANC</b>	Absolute Neutrophile Count
<b>ASCO</b>	American Society of Clinical Oncology
<b>AUC</b>	Area Under the Curve
<b>BMI</b>	Bodymassindex
<b>BSC</b>	Best Supportive Care
<b>BSG</b>	Blutsenkungsgeschwindigkeit
<b>ca.</b>	circa
<b>CCT</b>	Cerebrale Computertomographie
<b>CR</b>	Complete Remission
<b>CRF</b>	Case Report Form
<b>CRS</b>	Clinical Research Service
<b>CT</b>	Computertomographie
<b>DCR</b>	Disease Control Rate
<b>ECOG</b>	Eastern Cooperative Oncology Group
<b>EORTC</b>	European Organisation for the Research and Treatment of Cancer
<b>FDG</b>	Fluorodesoxyglukose
<b>G-CSF</b>	Granulocyte-Colony Stimulating Factor
<b>geb.</b>	geboren
<b>GGT</b>	Gamma-Glutamyl-Transferase
<b>GFR</b>	Glomeruläre Filtrationsrate
<b>Gpt</b>	Gigapartikel
<b>HR</b>	Hazard Ratio
<b>INN</b>	International Nonproprietary Name
<b>KO</b>	Körperoberfläche
<b>LDH</b>	Laktatdehydrogenase
<b>NC</b>	No Change
<b>NCI-CTC</b>	National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria
<b>nb</b>	nicht beurteilbar
<b>nd</b>	not done

<b>NNR</b>	Nebennierenrinde
<b>NSCLC</b>	Non-Small Cell Lung Cancer
<b>OR</b>	Odds Ratio
<b>ORR</b>	Overall Response Rate (CR + PR)
<b>PD</b>	Progressive Disease
<b>PET</b>	Positronen-Emissions-Tomographie
<b>PFS</b>	Progression free Survival
<b>PNP</b>	Periphere Neuropathie
<b>PR</b>	Partial Remission
<b>SCLC</b>	Small Cell Lung Cancer
<b>SD</b>	Stable Disease
<b>SGOT</b>	Serum-Glutamat-Oxalazetat-Transaminase
<b>SGPT</b>	Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase
<b>Tab.</b>	Tabelle
<b>TNM</b>	Tumor, Node, Metastasis
<b>TTP</b>	Time to Progression
<b>UICC</b>	Union International Centre Cancer
<b>UNL</b>	upper normal level, obere Normbereichsgrenze
<b>vs.</b>	versus
<b>WHO</b>	World Health Organisation
<b>z.B.</b>	zum Beispiel

# 1. Einleitung

## 1.1. Einführung und Problemstellung

Mit 40 000 Neuerkrankungen in Deutschland pro Jahr ist das Bronchialkarzinom einer der häufigsten malignen Tumore, der in der Krebssterblichkeit beim männlichen Geschlecht an erster und bei Frauen an dritter Stelle steht. Davon haben 8 000 Patienten ein kleinzelliges und 32 000 Patienten ein nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom. Weltweit ist die Situation vergleichbar [113, 114, 223, 240, 249].

Die Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms ist stadienabhängig, wobei die Chemotherapie in den Therapiekonzepten aller Stadien einen Stellenwert hat [12, 138, 154, 202].

Im lokal fortgeschrittenen inoperablen Stadium IIIB und im metastasierten Stadium IV des NSCLC ist die palliative Chemotherapie das Standardverfahren [173, 184]. Sie wird mit einer platinhaltigen Zweifachkombination durchgeführt. Therapieziele sind eine Verlängerung des Überlebens und eine Verbesserung der Symptomatik mit Verbesserung der Lebensqualität bei möglichst geringer Toxizität. Analysen zahlreicher Studien mit unterschiedlichen platinhaltigen Zweifachkombinationen ließen den Schluss zu, dass mit diesen Therapien ein Plateau in der Effektivität erreicht worden ist [200]. Deshalb stellt sich die Frage, ob mit den wirksamen Therapiekombinationen durch Veränderung des Applikationsrhythmus der Substanzen eine Verlängerung des Überlebens, eine Verbesserung der Symptomkontrolle und damit Verbesserung der Lebensqualität sowie eine Reduktion der therapieinduzierten Toxizitäten möglich ist. Diese Problematik besteht nicht nur in der ersten Therapielinie des NSCLC, sondern auch in der inzwischen etablierten Second-line Behandlung, bei der eine Chemotherapie inzwischen ebenfalls Standard ist. Mit Hilfe multizentrischer randomisierter klinischer Studien wurde der Einfluss von Applikationsrhythmen auf die Zielparameter einer palliativen Chemotherapie bei zwei häufig angewendeten Standardkombinationen, den Kombinationen Paclitaxel/Carboplatin und Gemcitabine/Carboplatin geprüft. Weiterhin wurde in einer ebenfalls multizentrischen randomisierten Phase-III-Studie der Einfluss des Applikationsrhythmus mit der Standardsubstanz Docetaxel untersucht. Mit diesen Studien



---

soll ein Beitrag zur Optimierung einer palliativen Chemotherapie bei Patienten mit NSCLC erbracht werden.

## **1.2. Chemotherapie in den operablen Stadien des NSCLC**

Grundlage für eine therapeutische Entscheidung bei Patienten mit NSCLC ist eine exakte prätherapeutische Stadiendefinition. Diese erfolgt auf der Basis der TNM-Klassifikation nach den Kriterien der UICC. Dabei werden die Tumorstadien I bis IV unterschieden [162].

In den Stadien I und II ist die Operation als Standardverfahren etabliert. Nach den Ergebnissen mehrerer großer randomisierter Studien, die die Effizienz einer adjuvanten Chemotherapie nach kompletter Resektion geprüft hatten, sollte eine solche für Patienten im guten Allgemeinzustand, ohne wesentliche Nebenkrankheiten, empfohlen werden [8, 16, 35, 80, 115, 141, 201]. In einer multizentrischen Studie mit fast 2 000 Patienten zeigte sich mit cisplatinhaltigen Kombinationen ein 5-Jahresüberlebensvorteil von 4 %, der signifikant war [139]. Zwei weitere Studien, in der eine adjuvante Chemotherapie mit Cisplatin/Navelbine geprüft wurde, erbrachten einen Überlebensvorteil von 15 % nach 5 Jahren bzw. 8% nach 7 Jahren. In einer Untersuchung mit Paclitaxel und Carboplatin wurde ein 4-Jahresüberlebensvorteil von 71 vs. 59 % für die adjuvant behandelten Patienten gefunden [106, 178].

Auch eine neoadjuvante Chemotherapie kann das Überleben unter Umständen bei diesen Patienten verbessern. So wurde in einer randomisierten Studie mit präoperativer Chemotherapie gegenüber alleiniger Operation ein 4-Jahresüberlebensvorteil von 44 % für die Chemotherapie vs. 35 % für die alleinige Operation berichtet [52].

Für Patienten im Stadium IIIA ist nach den Ergebnissen der Studien von ROTH et al. und ROSELL et al. eine neoadjuvante Chemotherapie zu empfehlen [190, 193]. In beiden Arbeiten konnte ein signifikanter Vorteil im 5-Jahresüberleben für die neoadjuvante Chemotherapie von 36 vs. 15 % bzw. 17 vs. 0 % gefunden werden. Diese relativ kleinen Studien mussten aufgrund des deutlichen Überlebensvorteils für die neoadjuvante Chemotherapie aus ethischen Gründen vorzeitig abgebrochen werden.

Eine Intensivierung dieses Behandlungskonzeptes durch Kombination mit Strahlentherapie wurde geprüft. In einer randomisierten Phase-III-Studie wurden Patienten neoadjuvant einer Chemotherapie oder einer simultanen Radiochemotherapie unterzogen. Dabei zeigte sich kein Überlebensvorteil für die kombinierte Radiochemotherapie, stattdessen eine deutlich stärkere Belastung für die Patienten und ungünstigere technische Operabilität. Aus diesem Grund ist die alleinige neoadjuvante Chemotherapie als Standard anzusehen mit anschließender Operation und eventuell gefolgt von Strahlentherapie [51, 82, 181, 234, 246].

Im Stadium IIIB, dem fortgeschrittenen lokalisierten Stadium, ist üblicherweise Operabilität nicht mehr gegeben. In Studien wird geprüft, inwieweit durch multimodale Radiochemotherapiekonzepte ein Down-Staging möglich ist, was dann eine Operabilität induziert, womit möglicherweise das Überleben verbessert werden kann. Randomisierte Studien zu dieser Problematik werden derzeit durchgeführt. Als Standard für Patienten im guten Allgemeinzustand gilt die simultane Kombination von Chemo- und Radiotherapie [242, 247]. Bei eingeschränktem Zustand ist ein weniger toxisches sequentielles Vorgehen möglich. Für Patienten im Stadium IIIB, die für diese Therapiekonzepte nicht in Frage kommen, gelten die gleichen Therapierichtlinien wie für Patienten im Stadium IV. Für sie ist eine palliative Chemotherapie Mittel der Wahl.

### **1.3. Ziele einer palliativen Chemotherapie**

Bei Patienten in den Stadien I bis III des NSCLC ist die Chemotherapie Bestandteil eines multimodalen kurativen Therapieansatzes. Dabei steht die Wirksamkeit der adjuvanten oder neoadjuvanten Chemotherapie im Vordergrund. Nebenwirkungen und Lebensqualitätseinschränkungen während der Therapiezeit sind weniger bedeutsam.

Bei Patienten im fortgeschrittenen Stadium IIIB, die für ein kuratives Therapiekonzept nicht in Frage kommen und bei Patienten im metastasierten Stadium IV hat die Chemotherapie als Mittel der Wahl einen palliativen Charakter. Hauptziel der palliativen Chemotherapie ist „Erhalt oder Verbesserung der Lebensqualität für Patienten und Angehörige und nicht die Verlängerung der Überlebenszeit um jeden Preis“ [88]. Damit wird deutlich, dass die Verbesserung der Lebensqualität durch Reduktion tumorbedingter

Symptome und eine Begrenzung der therapieassoziierten Toxizität wesentlich sind neben einer Verlängerung der Überlebenszeit, die nicht das Hauptziel darstellt [44, 60, 102, 103, 104, 150, 238]. Dass die beiden Therapieziele Verlängerung des Überlebens und Reduktion der Symptome und damit Verbesserung der Lebensqualität von den Betroffenen nachdrücklich gewünscht werden, ließ sich in zwei Studien deutlich belegen. So konnten SLEVIN et al. darstellen, dass 50 % der Patienten mit Bronchialkarzinom eine Chemotherapie wünschten, sofern sich damit eine Überlebensverlängerung um 3 Monate erreichen ließe, während sich gleichermaßen nur 10 % einer gesunden Vergleichsgruppe entschieden hätten [219]. In dieser Arbeit wurde auch die Akzeptanz des Therapiezieles Symptomkontrolle untersucht. Dabei konnte gezeigt werden, dass sich Patienten bereits eine milde Chemotherapie wünschten, wenn diese die Chance für eine Symptomkontrolle von nur 1 % versprach. In der gesunden Vergleichsgruppe sollte die Chance zur Symptomlinderung 50 % betragen, um eine Chemotherapie zu akzeptieren. Diese Untersuchung unterstrich, dass Lebensverlängerung und Symptomkontrolle von den Patienten gewünschte Therapieziele sind und zeigt darüber hinaus, dass eine deutliche Differenz zwischen der Therapieakzeptanz kranker Menschen, d. h. Patienten mit NSCLC und Gesunder besteht. Die Akzeptanz einer Therapiemaßnahme ist für Kranke sehr viel selbstverständlicher als es sich Gesunde vorstellen können. Eine zweite Untersuchung von SILVESTRI et al. konnte diese Daten bestätigen [218]. Hierbei zeigte sich, dass 40 % der Patienten für eine Überlebensverlängerung von 3 Monaten eine Chemotherapie wünschen würden, bei einer Chance von 6 und 12 Monaten Lebensverlängerung fast 100 %. Die hohe Therapieakzeptanz der Patienten erfordert natürlich trotzdem eine indikationsgerechte, auf den einzelnen Patienten zugeschnittene Behandlung.

Für die Wirksamkeit einer Chemotherapie gibt es eine Reihe prädiktiver Faktoren. Als positive prädiktive Faktoren sind ein guter Allgemeinzustand, normaler Serum- LDH-Wert und eine fehlende Gewichtsabnahme zu nennen [62]. Eine ungünstige Prognose haben Patienten mit multiplen Metastasen bzw. Knochen- und Lebermetastasen [10, 30, 227].

Neben reinen patientenassoziierten Prognoseparametern gibt es therapieinduzierte Marker. Patienten, die auf eine Chemotherapie ansprechen und Patienten mit einem deutlich längeren progressionsfreien Intervall können mit einem längeren Überleben rechnen als Patienten, bei denen diese Faktoren nicht zutreffen [24, 183].

## **1.4. First-line Therapie in den Stadien IIIB und IV des NSCLC**

### **1.4.1. Wirksame Kombinationen**

Das NSCLC galt viele Jahre als ein ausgesprochen wenig chemosensibler Tumor, bei dem eine palliative Chemotherapie wenig sinnvoll erschien. Trotzdem wurden seit den frühen 80-er Jahren zahlreiche Versuche unternommen, die Effektivität einer Chemotherapie nachzuweisen [36]. Zwischen 1985 und 1988 wurde die Kombination Cyclophosphamid/Epirubicin/Cisplatin in einer randomisierten Studie gegen Best Supportive Care geprüft. Das mediane Überleben betrug mit Chemotherapie 34,3 Wochen vs. 21,1 Wochen mit BSC allein. Dieser Unterschied war allerdings nicht signifikant.

In einer weiteren randomisierten Studie von Cisplatin/Vindesin gegen BSC wurde ein Überlebensvorteil in der Chemotherapiegruppe von 27 Wochen gegenüber 17 Wochen in der BSC-Gruppe beobachtet, der ebenfalls nicht signifikant war [248]. Der geringe nicht signifikante Überlebensvorteil, der sich in einer Reihe von Studien nachweisen ließ, führte zu einer 1995 publizierten Metaanalyse [1]. Diese konnte eine moderate aber signifikante Verbesserung des Überlebens durch eine palliative Chemotherapie gegenüber BSC allein zeigen. Die Metaanalyse erbrachte eine Reduktion des Sterberisikos für die chemotherapierten Patienten um 27 % und einen absoluten Überlebensgewinn von 10 %. In einer Subgruppenanalyse wurde allerdings deutlich, dass der Überlebensgewinn auf cisplatinhaltige Chemotherapiekombinationen zurückzuführen war. Für Patienten, die Kombinationen erhalten hatten, die allein auf Alkylanzien basierten, ergab sich durch die Therapie eine ungünstigere Prognose. Die Subgruppenanalyse verdeutlicht, dass bei der Prüfung von Therapiekonzepten zur palliativen Chemotherapie, die Wahl der Substanzen und Kombinationen eine wichtige Rolle spielen. Seit der Publikation dieser Metaanalyse besteht an der Indikation zur palliativen Chemotherapie bei Patienten mit NSCLC und ausreichendem ECOG- Performancestatus (0-2) kein Zweifel.

In einer weiteren Arbeit wurde ebenfalls dokumentiert, dass das mediane Überleben durch den Einsatz von Chemotherapeutika zwischen 1974 und 1992 von ca. 4 auf 7 Monate angestiegen war [125]. Dabei zeigte sich zusätzlich, dass der Überlebensgewinn nicht zwangsläufig zu einer Kostensteigerung führen muss [154].

Basis der Chemotherapie in den frühen 90-er Jahren waren cisplatinhaltige Kombinationen mit z.B. Etoposid, Ifosfamid, Mitomycin, Vindesin oder Vinblastin [5, 33, 43, 81, 83, 116, 151, 174]. Mitte der 90-er Jahre erhielten dann die sogenannten neuen Substanzen ihre Zulassung auch in Deutschland. Dazu zählen Docetaxel, Gemcitabine, Paclitaxel und Vinorelbine. Diese Substanzen zeigten in der Monotherapie bei Patienten mit NSCLC in einer Vielzahl von Phase-II-Studien sehr gute Ergebnisse [26, 45, 76, 165, 197, 212, 214, 245]. Es ließen sich Remissionsraten zwischen 20 % und 50 % erreichen, die im Vergleich zu den älteren Kombinationen mit Cisplatin außerordentlich vielversprechend waren.

Daraufhin wurden erste randomisierte Studien mit platinhaltigen Kombinationen von älteren Substanzen vs. neuen Substanzen durchgeführt. In einer Studie von BONOMI et al. wurden die Kombinationen Cisplatin/Etoposid und Cisplatin/Paclitaxel untersucht [23]. Dabei konnten das mediane Überleben mit der Kombination Cisplatin/Paclitaxel von 7,6 auf 10 Monate und das 1-Jahresüberleben von 31 % auf 40 % signifikant verbessert werden.

In einer anderen Untersuchung von RUDD et al. wurde die ältere Kombination Mitomycin/Ifosfamid/Cisplatin gegen Gemcitabine und Carboplatin geprüft [196]. Auch hier fand sich ein signifikanter Überlebensvorteil im 1-Jahresüberleben von 40 % vs. 30 % und im 2-Jahresüberleben von 12 % vs. 6 % für die neue Kombination. Das mediane Überleben konnte von 7,6 Monate auf 10,0 Monate gesteigert werden. Die Untersuchung zeigte außerdem eine signifikante Reduktion des Toxizitätsprofils der neuen Substanzen. Das betraf im Besonderen eine Reduktion der Alopezierate von 9 % auf 1 %, der Übelkeit Grad 3/4 von 14 % auf 5 %, des Erbrechens Grad 3/4 von 10 % auf 3 % und der Obstipation Grad 3/4 von 7 % auf 2 %. Krankenhausaufnahmen durch therapieinduzierte Probleme waren von 89 % auf 14 % signifikant reduziert worden. Insgesamt zeigte die Studie für die moderne palliative Chemotherapie eine wesentliche Verbesserung des Effektivitätsprofils. Nach einer Subgruppenanalyse war es unerheblich, ob die Patienten älter oder jünger als 70 Jahre waren, ob es sich um Männer oder Frauen handelte, welcher ECOG-Performance-Status initial bzw. welche Histologie vorlag. Alle Patienten profitierten im vergleichbaren Ausmaß.

Auch für platinhaltige Kombinationen mit Docetaxel konnte ein Vorteil gegenüber der Kombination von Cisplatin und Vindesin, als einem Vertreter der älteren Generation, belegt werden. Der mediane Überlebensvorteil für die Kombination Docetaxel/Cisplatin

betrug 11,3 vs. 9,6 Monate und der 2-Jahresüberlebensvorteil 24,4 % vs. 12,3 %. Diese Unterschiede waren signifikant [133]. In dieser Studie zeigte sich ebenfalls für die neue Kombination ein günstigeres Toxizitätsprofil. Lebensqualitätsanalysen während der Therapie und 3 Monate danach erbrachten einen signifikant günstigeren Score im Docetaxel-Arm.

Ähnliche Ergebnisse fanden sich in einer randomisierten Studie, die Cisplatin/Navelbine gegen eine ältere Kombination von Mitomycin/Vindesin/Cisplatin geprüft hatte. Auch hier zeigte sich ein Überlebensvorteil für die neue Kombination, der bei einem p-Wert von 0,09 allerdings nicht signifikant war [199].

Eine Zusammenfassung der Untersuchungen von platinhaltigen Kombinationen mit neuen und alten Substanzen wurde in einer Gemcitabine- Metaanalyse vorgenommen [140]. Dazu waren 13 Studien mit ca. 4 500 Patienten ausgewertet worden. Hierbei zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil für platinhaltige Kombinationen mit Gemcitabine gegenüber platinhaltigen Kombinationen mit älteren Substanzen. Im Vergleich der Kombinationen von Platin und Gemcitabine vs. Platin und anderen Substanzen der neuen Generation war kein signifikanter Unterschied festzustellen.

Anhand der Ergebnisse der Einzelstudien und der Metaanalyse definiert sich eine Kombination von Platin mit einer der neuen Substanzen als Standard in der palliativen Chemotherapie des NSCLC, was auch in den aktuell gültigen Guidelines der ASCO Beachtung findet [177]. Eine Therapie von Platin mit älteren Substanzen ist obsolet.

Der Frage, welche Platinsubstanz mit einer der vier neuen Substanzen kombiniert werden sollte, stellte sich eine Metaanalyse von HOTTA et al., in der 5 Studien, die Cisplatin vs. Carboplatin mit Docetaxel, Paclitaxel oder Gemcitabine kombiniert hatten, analysiert worden waren [105]. Insgesamt zeigte sich kein Überlebensvorteil für die cisplatinhaltigen Kombinationen. Allerdings waren die Kombinationen Cisplatin/neue Substanz den Kombinationen Carboplatin/neue Substanz signifikant überlegen. Da damit gezeigt wurde, dass die Wirksamkeit von der Partnersubstanz abhängig sein kann, muss offen bleiben, inwieweit die Daten auf alle Kombinationen übertragbar sind. In einer Einzelstudie war ein Vorteil für Carboplatin zu finden, während in einer anderen Studie in der Kombination mit Gemcitabine kein Unterschied zwischen beiden Therapiearmen festzustellen war [67, 157, 191, 204, 252]. Es muss allerdings auf eine Untersuchung von BERNHARD et al. hingewiesen werden, die die chemotherapieassoziierte Belastung aus Patientensicht

evaluiert hatten [20]. Die Untersuchung erbrachte den Nachweis, dass die allgemeine Belastung einer Chemotherapie im Wesentlichen durch Übelkeit und Erbrechen determiniert werden. Diese waren unter cisplatinhaltigen deutlich ausgeprägter als unter carboplatinhaltigen Chemotherapien. Damit bleibt die Frage, ob in der palliativen Situation cis- oder carboplatinhaltige Therapien eingesetzt werden sollten, weiterhin offen.

Zur Klärung der Frage nach dem geeigneten Partner für Platin liegen mehrere randomisierte Phase-III-Studien vor. In der Arbeit von SCHILLER et al. wurden Paclitaxel/Cisplatin vs. Gemcitabine/Cisplatin, Docetaxel/Cisplatin und Paclitaxel/Carboplatin untersucht [204]. Dabei fand sich zwischen allen vier Therapiekombinationen mit einem medianen Überleben von 7,4 bis 8,2 Monaten und einem 1-Jahresüberleben zwischen 31 % und 36 % kein signifikanter Unterschied. Die Remissionsraten lagen mit 15,3 % bis 21,3 % eher im unteren Bereich des Erwarteten. Bezüglich der Nebenwirkungsrate ergab sich ein gewisser Vorteil für die Kombination Carboplatin/Paclitaxel, weshalb die Autoren in dieser Arbeit die Empfehlung ausgesprochen hatten, diese Kombination als Referenzkombination für folgende klinische Studien zu wählen.

In einer anderen randomisierten Studie wurde auch die Kombination Vinorelbine/Cisplatin untersucht. Dabei fanden sich im Vergleich Vinorelbine/Cisplatin vs. Paclitaxel/Carboplatin vergleichbare Überlebensdaten mit einem Median von 8,6 vs. 8,1 Monaten und einem 1-Jahresüberleben von 36 % vs. 38 %. Allerdings war die Toxizität in dieser Untersuchung für die Kombination Vinorelbine/Cisplatin ungünstiger [121].

Eine dreiarmlige Studie hatte die Kombination Gemcitabine/Cisplatin vs. Vinorelbine/Cisplatin und vs. Paclitaxel/Carboplatin verglichen. Dabei waren medianes Überleben zwischen 9,5 und 9,9 Monaten und 1-Jahresüberleben zwischen 37 % und 43 % nicht unterschiedlich. Die Autoren schlussfolgerten daraus, dass mit der platinhaltigen Chemotherapie ein gewisses therapeutisches Plateau erreicht worden ist [200]. FOSSELLA et al. prüften die Kombination Vinorelbine/Cisplatin vs. Docetaxel/Carboplatin und Docetaxel/Cisplatin und konnten mit dieser Studie für eine der Kombinationen einen 2-Jahresüberlebensvorteil von 21 % für Docetaxel/Cisplatin vs. 14 % für Vinorelbine/Cisplatin herausarbeiten [67]. Diese Studie zeigte auch einen deutlichen Vorteil in der Lebensqualität während der Therapie für Patienten, die mit Docetaxel



behandelt worden waren. Dieser Lebensqualitätsvorteil war für die Kombination Docetaxel/Carboplatin stärker ausgeprägt als für die Kombination Docetaxel/Cisplatin.

#### **1.4.2. Monotherapie, platinfreie und Dreifachkombinationen**

Das spezifische Nebenwirkungsprofil der Platinderivate ist immer wieder Anlass für Untersuchungen, inwieweit platinfreie Kombinationen als Alternative eingesetzt werden können [134]. In einer Studie von SMIT et al. wurden Cisplatin/Paclitaxel vs. Cisplatin/Gemcitabine vs. Paclitaxel/Gemcitabine geprüft [220]. Dabei fand sich für Paclitaxel/Gemcitabine mit einem 1-Jahresüberleben von 26,6 % ein nicht signifikant geringeres Überleben gegenüber den anderen beiden Kombinationen mit 32,6 % und 35,5 %. In einer Untersuchung von LILENBAUM et al. war in einer randomisierten Phase-II-Studie kein Unterschied zwischen Vinorelbine/Gemcitabine und Carboplatin/Paclitaxel nachzuweisen [145]. Ebenso konnten GEORGOULIAS et al. keinen Unterschied zwischen Vinorelbine/Cisplatin und Docetaxel/Gemcitabine feststellen [78]. Damit lässt sich schlussfolgern, dass platinfreie Zweifachkombinationen bei Kontraindikationen für Platin eine Alternative für das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom darstellen. Allerdings muss angemerkt werden, dass das Toxizitätsprofil von platinfreien Zweifachkombinationen dem carboplatinhaltiger Kombinationen vergleichbar ist [50, 55, 111, 126, 179].

Die Monotherapie mit einer neuen Substanz wurde in randomisierten Studien gegenüber ihrer Kombination mit Platin geprüft [77, 144, 209]. Dabei fand sich für die Kombination Paclitaxel/Carboplatin vs. Monotherapie mit Paclitaxel ein Überlebensvorteil von 8,8 vs. 7,7 Monaten. Für die Kombination Gemcitabine/Carboplatin betrug der Überlebensvorteil gegenüber der Monotherapie mit Gemcitabine 11 vs. 9 Monate und für die Kombination Docetaxel/Cisplatin gegenüber Docetaxel-Monotherapie 13 vs. 10 Monate. Diese Aussagen bestätigten sich in einer Metaanalyse, die für die Zweifachkombination einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber der Monotherapie feststellte [143].

Die zusätzliche Gabe einer dritten Substanz zu einer Zweifachkombination wurde in der gleichen Metaanalyse untersucht. Dabei zeigte sich kein Vorteil für eine Dreifachkombination [32]. Das bestätigte sich sehr eindrucksvoll in einer Studie von LAACK et al., in der eine Zweifachkombination Gemcitabine/Vinorelbine gegenüber



Gemcitabine/Vinorelbine plus Cisplatin untersucht wurde. Bei deutlich höheren Toxizitäten in der Dreifachkombination wurde ein identisches Überleben für beide Arme ermittelt [135].

Für Patienten im schlechten Allgemeinzustand, die als „unfit and elderly“ bezeichnet werden, ist die Frage der Übertragbarkeit dieser Daten nicht vollständig geklärt. In einer Arbeit von GRIDELLI et al. wurde eine Zweifachkombination aus Gemcitabine und Vinorelbine gegen Monotherapie mit Vinorelbine bzw. Gemcitabine bei Patienten im schlechten Allgemeinzustand und höheren Alter untersucht [86]. Hierbei zeigte sich ein tendenziell günstigeres Überleben für die Patienten, die Vinorelbine-Monotherapie erhalten hatten. In einer Subgruppenanalyse aus der Arbeit von LILENBAUM et al., in der Paclitaxel/Carboplatin vs. Carboplatin geprüft wurde, fand sich allerdings auch für Patienten im schlechten Allgemeinzustand ein Vorteil für die Zweifachkombination [144]. Angesichts des palliativen Therapieansatzes sollten Nebenwirkungen und Lebensqualität vordergründig beachtet werden, weshalb bei Patienten im schlechteren Allgemeinzustand vorzugsweise eine Monotherapie indiziert ist.

Zusammenfassend gilt die Zweifachkombination mit Platin weiterhin als Standard. Eine Dreifachkombination ist außerhalb von Studien kontraindiziert. Die Monotherapie mit einer der neuen Substanzen ist eine Alternative mit geringerem Überlebensvorteil aber günstigerem Toxizitätsprofil. Platinfreie Kombinationen können ebenfalls als Alternative betrachtet werden.

### **1.4.3. Therapiedauer und Erhaltungstherapie**

Lange Zeit waren, empirisch festgelegt, 6 bis 8 Zyklen einer Chemotherapie Standard für das NSCLC [2]. Eine Studie von SMITH et al. zeigte allerdings, dass eine Reduktion der Zyklenzahl von 6 auf 3 Zyklen nicht mit einem schlechteren Überleben einherging [221]. In dieser Arbeit wurde die ältere Kombination Mitomycin/Vindesin/Cisplatin angewendet. Eine weitere Untersuchung von SOCINSKI et al. untersuchte 4 Zyklen einer Kombination von Paclitaxel und Carboplatin gegenüber der Behandlung bis zur Progression [225]. Dabei fand sich ebenfalls kein Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen.

Deshalb sollten 4 Zyklen als Standard empfohlen werden. Die Behandlung sollte keinesfalls über 6 Zyklen hinausgehen [177]. Für eine Erhaltungstherapie beim NSCLC gibt es derzeit keine positive Empfehlung [27, 187, 188]

### **1.5. Second-line Therapie**

In den ASCO-GUIDELINES von 1997 war noch geschrieben worden, dass es keinen Anhalt für die Effektivität einer Second-line Therapie beim NSCLC gibt [2]. Auch hier hat sich dank der neuen Substanzen ein Wandel vollzogen [64, 237]. SHEPHERD et al. untersuchten eine Second-line-Chemotherapie mit Docetaxel in den Dosierungen von 75 und 100 mg/m<sup>2</sup> KO vs. Best Supportive Care und konnten für die 75 mg/m<sup>2</sup> Docetaxel-Applikation ein signifikant besseres 1-Jahresüberleben von 37 gegenüber 19 % feststellen [215].

In einer zweiten Studie prüften FOSSELLA et al. die beiden Dosierungen von Docetaxel mit 75 mg/m<sup>2</sup> KO und 100 mg/m<sup>2</sup> KO gegen in der Second-line Situation wirkungsarme Substanzen wie Vinorelbine und Ifosfamid [71]. Die Autoren fanden ebenfalls einen signifikanten 1-Jahresüberlebensvorteil für Docetaxel mit 75 mg/m<sup>2</sup> KO von 32 % versus 19 % im Vinorelbine- bzw. Ifosfamid-Arm. Diese Daten begründeten eine Docetaxel-Monotherapie aller 3 Wochen mit 75 mg/m<sup>2</sup> KO als Standard in der Second-line Therapie des NSCLC.

In einer Untersuchung von HANNA et al. wurde die Standardapplikation von Docetaxel in einer großen randomisierten Phase-III-Studie gegen 500 mg/m<sup>2</sup> KO Pemetrexed aller 3 Wochen geprüft [94]. Dabei ergaben sich identische Überlebensdaten für beide Substanzen bei günstigerem Toxizitätsprofil für Pemetrexed. Seither steht für die Second-line Situation mit Pemetrexed eine zweite wirksame Substanz zur Verfügung. Für eine bessere Effektivität einer Zweifachkombination in der Second-line Therapie gibt es derzeit keine Hinweise [118].

Neben den klassischen Chemotherapeutika spielen in der Second- und Third-line-Behandlung des NSCLC neue, gegen molekulare Ziele gerichtete Substanzen, wie die Tyrosinkinaseinhibitoren Gefinitib oder Erlotinib, der EGF-Rezeptor-Antikörper Cetuximab und der VEGF-Antikörper Bevacizumab zunehmend eine größere Rolle [107].

In einer randomisierten Studie konnte ein Überlebensvorteil für Erlotinib gegenüber Best Supportive Care gezeigt werden [217]. Für die anderen Substanzen liegen für die Second-line Therapie derzeit nur Phase-II-Studien vor [58, 73, 92, 98, 99, 100, 153]. In den nächsten Jahren dürften diese Target-Therapiekonzepte aber in allen Phasen der Behandlung des Bronchialkarzinoms an Stellenwert gewinnen.

### **1.6. Bedeutung von Applikationsrhythmen in der Behandlung des NSCLC**

Die Feststellung von SCAGLIOTTI et al., dass mit der kombinierten Chemotherapie aus Platin und einer neuen Substanz ein gewisses therapeutisches Plateau erreicht worden ist und durch Kombination der neuen Substanzen kein wesentlicher Fortschritt zu erzielen ist, wirft die Frage auf, ob durch Veränderung der Applikationsmodalitäten ein günstigeres Effektivitätsprofil im Sinne einer Verbesserung des Überlebens oder einer Reduktion von therapieassoziierten Nebenwirkungen erreicht werden können [200]. Die übliche 3-wöchentliche Gabe von Platin oder der jeweiligen neuen Substanz könnte prinzipiell eine zu starre Darreichungsform sein. Dabei sind erstens die unterschiedlichen Angriffspunkte der einzelnen beim NSCLC wirksamen Chemotherapeutika zu beachten. Der Antimetabolit Gemcitabine ist beispielsweise vorrangig in der S-Phase aktiv, ebenso die Platinderivate durch Hemmung der Zwischenstrangvernetzung [19, 175, 222].

Taxane wirken hingegen durch Beeinflussung der Depolymerisation überwiegend in der M-Phase und sind im Wesentlichen an der Hemmung der Zellteilung beteiligt [28, 96, 131, 158, 203]. Damit lassen sich die Bedeutung des Applikationsrhythmus für die einzelnen Substanzen und das Zusammenspiel der Applikationsrhythmen bei Kombinationstherapien verschiedener Substanzen abschätzen [3, 7, 21, 22, 25, 108, 147, 228]. In der klinischen Praxis sind verschiedenste Applikationsrhythmen in der First- und Second-line-Behandlung des NSCLC geprüft worden. In einer Analyse von SHEPHERD et al. wurden 6 Studien, in denen Gemcitabine und Cisplatin in verschiedensten Applikationsformen gegeben wurden, mathematisch analysiert [216]. Dabei ergab sich für Cisplatin ein signifikanter Überlebensvorteil mit einer Hazard Ratio von 0,69 und einem p-Wert von  $<0,01$ , wenn es am Tag 2 oder 15 gegeben wurde gegenüber einer Applikation an den

Tagen 1 bzw. 1, 8 und 15. Damit war der Applikationstag als Prognosefaktor für die Remission bedeutsamer als Performancestatus, Alter, Stadium und Geschlecht.

Aus dieser Analyse verschiedenster Studien lässt sich keine eindeutige Therapieempfehlung ablesen. Sie veranschaulicht jedoch, dass Applikationsrhythmen einen wesentlichen Einfluss auf die Effektivität einer Therapie haben. Cisplatin wird in den gängigen Chemotherapieprotokollen in einer Dosierung zwischen 60 und 100 mg/m<sup>2</sup> KO am Tag 1 appliziert, wobei in den meisten Publikationen 80 mg/m<sup>2</sup> angegeben werden. Die übliche Dosierung von Carboplatin beträgt entweder AUC5 oder 6 [5, 47, 72, 75, 93, 110]. Die empfohlene Dosis für Paclitaxel in der 3-wöchentlichen Gabe beträgt in Amerika 225 mg/m<sup>2</sup> und in Europa 200 mg/m<sup>2</sup>.

Gemcitabine wird in den meisten Protokollen am Tag 1 und 8 oder an den Tagen 1, 8 und 15 mit jeweils 1 250 mg/m<sup>2</sup> alle 3 oder 4 Wochen appliziert.

Für die Platinderivate sind Daten für die wöchentliche Applikation in der Monotherapie des NSCLC praktisch nicht vorhanden, da diese üblicherweise in Zweifachkombinationen angewendet werden. Bei Patienten im schlechteren Allgemeinzustand werden neben Vinorelbine auch Paclitaxel oder Gemcitabine als Monotherapie angewendet. Dafür liegen Phase-II-Studiendaten vor [31, 182, 186]. In einer Phase-II-Studie von JASODA et al. wurde den Patienten an den Tagen Tag 1, 8 und 15 jeweils 80 mg/m<sup>2</sup> Paclitaxel appliziert [250]. Damit konnten eine Ansprechrates von 49 % und ein medianes Überleben von 55 Wochen erreicht werden. Grad 3/4-Toxizitäten waren in dieser Studie beschränkt auf Leukopenien in 3 %. Neurotoxizität war nur in den Graden I und II zu beobachten. Damit zeigte sich ein ausgesprochen günstiges Dosis-Wirkungsprofil für die wöchentliche Paclitaxel-Monotherapie.

Eine Monotherapie mit Gemcitabine wurde in 2 Studien untersucht. Dabei wurde Gemcitabine an den Tagen 1, 8 und 15 in einer Dosierung von 1 250 mg/m<sup>2</sup> alle 4 Wochen appliziert. Die Remissionsrate betrug nur 9 %, das mediane Überleben 35 Wochen. Allerdings zeigte die Therapie ein sehr günstiges Toxizitätsprofil [65].

In einer weiteren Phase I-Studie wurde die wöchentliche Gemcitabinegabe an den Tagen 1, 8 und 15 alle 4 Wochen mit einer Dosissteigerung von 1 000 auf 3 200 mg/m<sup>2</sup> KO untersucht [142]. Hierbei fanden sich Remissionen erst ab einer Dosisintensität von 2 200 mg/m<sup>2</sup> wöchentlich. Auch in dieser wurde von einem hervorragenden Toxizitätsprofil

gesprochen und festgestellt, dass die mittlere tolerable Dosis auch mit einer Dosierung von  $3200 \text{ mg/m}^2$  KO noch nicht erreicht worden war.

Die Kombination der Platinderivate mit Paclitaxel oder Gemcitabine sind in verschiedenen Phase-I/II-Studien untersucht worden. YOSHIMURA et al. berichten für die Kombination Cisplatin/Paclitaxel in der Applikationsform Cisplatin  $80 \text{ mg/m}^2$  am Tag 1 und Paclitaxel  $70 \text{ mg/m}^2$  an den Tagen 1, 8 und 15 bei 37 Patienten über eine Remissionsrate von 62 % und ein 1-Jahresüberleben von 13,7 Monaten. Dosislimitierend waren Neutropenie und Thrombozytopenie [251].

KIM et al. prüften in einer Phase-II-Studie die wöchentliche Gabe von  $40 \text{ mg/m}^2$  Paclitaxel und  $20 \text{ mg/m}^2$  KO Cisplatin ohne Pause über 16 Wochen [123]. In dieser Studie ergab sich ebenfalls eine günstige Ansprechrate von 40,9 %, wobei die mittlere Ansprehdauer nur 3 Monate betrug. Wesentliche Toxizitäten bestanden in einer Myelosuppression.

Die Kombination Paclitaxel mit dem Platinderivat Carboplatin wurde ebenfalls in Phase-I/II-Studien untersucht [84, 89, 117, 120, 127, 164]. Dabei fanden UKENA et al. mit einer wöchentlichen Gabe von Carboplatin/AUC2 und einer Steigerung von Paclitaxel von  $90 \text{ mg/m}^2$  bis  $135 \text{ mg/m}^2$  bei 8 von 15 Patienten eine Remission. Die dosislimitierenden Toxizitäten waren Neutro- und Thrombopenie. Ferner traten bei höheren Dosierungen periphere Polyneuropathien dosislimitierend auf [243].

KIKUCHI et al. untersuchten ebenfalls die wöchentliche Gabe von Paclitaxel, wobei Carboplatin als fixe Dosis am Tag 1 mit AUC6 appliziert wurde [122]. Paclitaxel wurde an den Tagen 1, 8 und 15 in aufsteigender Dosierung von  $60 \text{ mg/m}^2$  bis  $110 \text{ mg/m}^2$  gegeben. Dosislimitierende Toxizitäten waren Infektionen. Im Ergebnis dieser Phase I/II-Studie wurde eine wöchentliche Paclitaxeldosis von  $100 \text{ mg/m}^2$  mit einer Einmalgabe von Carboplatin/AUC6 empfohlen. Zur gleichen Empfehlung kamen FABÍ et al. anhand einer Phase-I/II-Studie mit Carboplatin/AUC6 am Tag 1 und Paclitaxel in einer Dosierung von  $100 \text{ mg/m}^2$  KO wöchentlich [63].

Auch für die Kombination von Gemcitabine und Cisplatin wurden Phase-I/II-Studien mit einer wöchentlichen Applikation durchgeführt [11, 39, 46, 61, 186, 198, 213, 231, 241]. BERARDI et al. applizierten  $1000 \text{ mg/m}^2$  KO Gemcitabine und  $35 \text{ mg/m}^2$  KO Cisplatin an den Tagen 1, 8 und 15 aller 4 Wochen [18]. Dabei ergaben sich eine Response Rate von 31,8 % und ein 1-Jahresüberleben von 34,4 %. Eine Grad 3/4-Leukopenie und -Thrombozytopenie waren in 10 % bzw. 41,7 % der Patienten festzustellen, so dass die

schwere Thrombozytopenie als wesentlicher dosislimitierender Faktor zu nennen war. Eine im gleichen Schedule durchgeführte Phase-II-Studie von LIPPE et al. zeigte mit einem Ansprechen von 33,3 % und einer medianen Überlebensrate von 11,8 Monaten ähnliche Ergebnisse [146]. Auch in dieser Studie war die Thrombozytopenie mit 25 % die bedeutendste Toxizität.

Phase-II-Studien zur alleinigen wöchentlichen Applikation von Gemcitabine und Carboplatin liegen nicht vor. In einer Untersuchung von NEUBAUER et al. wurden Carboplatin/AUC5 am Tag 1 und Gemcitabine mit  $1\ 100\ \text{mg}/\text{m}^2$  an den Tagen 1 und 8 aller 3 Wochen appliziert [166]. Die Remissionsrate betrug 42,5 % und das 1-Jahresüberleben 33 %. Wesentliche Grad 3/4-Toxizitäten waren mit 39 % eine Neutropenie und mit 31 % eine Thrombozytopenie.

In der First-line Situation ist nur eine randomisierte multizentrische Phase-III-Studie zum Vergleich eines Standardapplikationsrhythmus gegenüber einer wöchentlichen Applikationsform durchgeführt worden [15]. Hierbei wurde im Arm I Paclitaxel mit  $100\ \text{mg}/\text{m}^2$  wöchentlich an den Tagen 1, 8 und 15 aller 4 Wochen in Kombination mit Carboplatin/AUC6 am Tag 1 verabreicht, während die Patienten im Arm II Paclitaxel mit  $100\ \text{mg}/\text{m}^2$  und Carboplatin/AUC2 an den Tagen 1, 8 und 15 aller 4 Wochen gemeinsam erhielten. Im Arm I ergab sich eine Remissionsrate von 32 % vs. 24 % im Arm II. Das mediane Überleben betrug im Arm I 49 Wochen, im Arm II 31 Wochen. Auch hinsichtlich des 1-Jahresüberlebens ergab sich eine deutliche Überlegenheit von 47 % im Arm I vs. 31 % im Arm II. Allerdings waren die Überlebensvorteile in dieser Arbeit nicht signifikant. Bezüglich hämatologischer und nichthämatologischer Toxizitäten konnten beide Therapieregime als ausgesprochen moderat eingestuft werden. Signifikante Toxizitätsunterschiede zwischen den beiden Armen lagen nicht vor.

In der Second-line Situation ist der therapeutische Standard eine Monotherapie von Docetaxel in einer Dosierung von  $75\ \text{mg}/\text{m}^2\ \text{KO}$  aller 3 Wochen. Auch für diese Therapielinie wurden wöchentliche Applikationsrhythmen untersucht [85, 130, 210].

In einer Phase-II-Studie zeigten SERKE et al., dass mit einer Dosis von  $35\ \text{mg}/\text{m}\ \text{KO}$  Docetaxel wöchentlich Remissionsraten von 11 % und 1-Jahresüberlebensraten von 23 % erreichbar waren [210]. Von ROSSI et al. wurde Docetaxel in Dosierungen zwischen 25 und  $43\ \text{mg}/\text{m}^2\ \text{KO}$  gewählt [192]. Die Autoren konnten in dieser Studie keine Remissionen

---

erkennen, weshalb sie nur eine moderate Wirksamkeit postulierten. Außerdem wurde ursächlich eine Docetaxelresistenz diskutiert [29].

Neben der hier vorliegenden Studie wurden drei weitere randomisierte Studien durchgeführt, in denen die wöchentliche Gabe gegenüber einer 3-wöchentlichen Gabe untersucht wurden [34, 79, 87, 205]. In einer dieser Studien erfolgten die 3-wöchentliche Applikation von 75 mg/m<sup>2</sup> KO Docetaxel versus einer wöchentlichen Gabe von 40 mg/m<sup>2</sup> KO Docetaxel über 6 Wochen, zwei mal mit zweiwöchiger Pause [79]. Dabei fand sich eine bessere Kontrolle der Erkrankung im 3-wöchentlichen Arm mit 32,2 % vs. 25,4 % im wöchentlichen Arm. Das mediane Überleben war mit 5,8 Monaten im 3-wöchentlichen Arm und 5,5 Monaten im wöchentlichen Arm vergleichbar. Im wöchentlichen Arm ergab sich aber eine deutlich geringere Neutropenierate.

Eine weitere dieser randomisierten Studien prüfte die Standardgabe von 75 mg/m<sup>2</sup> KO aller 3 Wochen vs. einer wöchentlichen Gabe von 33,3 mg/m<sup>2</sup> KO über 6 Wochen [87]. Auch in dieser Untersuchung fanden sich keine unterschiedlichen Überlebensraten in beiden Armen, wobei das Toxizitätsprofil in der wöchentlichen Applikationsform in Bezug auf Leukopenie, Neutropenie, febrile Neutropenie und Haarverlust deutlich günstiger war. Die allgemeine Grad 3/4-hämatologische Toxizität konnte im wöchentlichen Arm von 25 % auf 6 % gesenkt werden, so dass auch im Ergebnis dieser Arbeit eine wöchentliche Gabe favorisiert wurde. Zu vergleichbaren Ergebnissen führte die Phase-III-Studie von CAMPS et al., in der mit einer Dosierung von 36 mg/m<sup>2</sup> KO wöchentlich in 6 aufeinander folgenden Wochen, zwei mal mit zweiwöchiger Pause versus Standard behandelt wurde [34].



## 2. Zielstellungen der Arbeit

In der First-line Therapie des NSCLC ist eine platinhaltige Chemotherapie in Kombination mit einer Substanz der neuen Generation Standard. Dabei ist in der palliativen Situation wegen des günstigeren Nebenwirkungsprofils Carboplatin Cisplatin vorzuziehen. Die bevorzugten Partner für Carboplatin sind Paclitaxel und Gemcitabine. In den Vereinigten Staaten ist die Kombination Paclitaxel/Carboplatin am häufigsten in den Therapiekonzepten vertreten, in Europa die Kombination Gemcitabine/Carboplatin.

Die Kombination Paclitaxel/Carboplatin wird ferner als Referenzregime für weitere klinische Untersuchungen empfohlen [204].

In dieser Arbeit wird für die beiden üblichen Kombinationen im Rahmen randomisierter Phase-III- und -II-Studien geprüft, inwieweit durch Modifikation der Applikationsrhythmen eine Verbesserung des therapeutischen Index, d. h., entweder eine Verbesserung des Überlebens oder eine Reduktion des Toxizitätsprofils zu erreichen ist.

Für die Kombination Paclitaxel/Carboplatin ist die 3-wöchentliche Gabe von Carboplatin/AUC<sub>6</sub> und Paclitaxel 200 – 225 mg/m<sup>2</sup> KO am Tag 1 Standard. Für Gemcitabine/Carboplatin erfolgt üblicherweise die Applikation von Carboplatin/AUC<sub>5</sub> am Tag 1 und Gemcitabine 1 250 mg/m<sup>2</sup> KO an den Tagen 1 und 8.

In den randomisierten Studien ist die 3-wöchentliche Standardapplikation gegenüber Carboplatin/AUC<sub>2</sub> und Paclitaxel 100 mg/m<sup>2</sup> KO wöchentlich über 6 Wochen in zwei Behandlungsblöcken mit zweiwöchiger Pause geprüft worden.

Die Kombination Gemcitabine/Carboplatin war dahingehend verändert worden, dass am Tag 1 und 8 jeweils Carboplatin/AUC<sub>2,5</sub> und Gemcitabine 1 250 mg/m<sup>2</sup> KO appliziert wurden.

Für die Second-line Situation ist Docetaxel mit einer 3-wöchentlichen Applikation von 75mg/m<sup>2</sup> KO Standard. In einer randomisierten Phase-III-Studie ist geprüft worden, inwieweit Überleben oder Nebenwirkungsspektrum durch eine wöchentliche Gabe von 35 mg/m<sup>2</sup> KO Docetaxel an den Tagen 1, 8 und 15 aller 4 Wochen verbessert werden können.



### **3. Patienten und Methodik**

#### **3.1. Randomisierte Phase-III-Studie mit Paclitaxel und Carboplatin**

##### **3.1.1. Studiendesign**

In einer prospektiven kontrollierten randomisierten multizentrischen Phase-III-Studie wurden Patienten in einem Behandlungsarm A mit einer wöchentlichen und einem Behandlungsarm B mit einer 3-wöchentlichen Gabe von Paclitaxel und Carboplatin randomisiert. Im Behandlungsarm A erhielten die Patienten  $100 \text{ mg/m}^2$  KO Paclitaxel als i. v. Infusion über 180 min am Behandlungstag 1 gefolgt von Carboplatin AUC2 entsprechend der Calvert-Gleichung als i. v. Infusion über 30 bis 60 min. Die Applikation erfolgte einmal wöchentlich über 6 Wochen (Block 1). Nach einer Therapiepause von 2 Wochen schloss sich ein zweiter Behandlungsblock (Block 2) mit erneut 6 x wöchentlichen Chemotherapien an. Die Applikationen erfolgten an den Tagen 1, 8, 15, 22, 29, 36 im Block 1 und an den Tagen 57, 64, 71, 78, 85, 92 im Block 2. Im Behandlungsarm B erhielten die Patienten  $200 \text{ mg/m}^2$  KO Paclitaxel als i. v. Infusion über 180 min am Behandlungstag 1 gefolgt von Carboplatin AUC6 entsprechend der Calvert-Gleichung als i. v. Infusion über 30 bis 60 Minuten. Die Patienten erhielten insgesamt 6 Zyklen in 3-wöchentlichen Abständen. Die Applikation erfolgte an den Tagen 1, 22, 43, 64, 85 und 106. Voraussetzungen für die Fortführung der Therapie im Folgezyklus im Behandlungsarm A waren eine Neutrophilenzahl von mindestens  $1\,000 \text{ Gpt} / \mu\text{l}$  und eine Thrombozytenzahl von mindestens  $100\,000 \text{ Gpt} / \mu\text{l}$  erforderlich. Bei Unterschreiten der geforderten Neutrophilen- und Thrombozytenzahlen war innerhalb einer Therapiewoche zunächst die Verschiebung um drei Tage, dann um zwei weitere Tage, jedoch um höchstens eine Woche statthaft.

Im Behandlungsarm B waren für die Weiterführung der Therapie eine Neutrophilenzahl von mindestens  $1\,500 \text{ Gpt} / \mu\text{l}$  und Thrombozytenzahl von mindestens  $100\,000 \text{ Gpt} / \mu\text{l}$  erforderlich. Bei Unterschreiten der geforderten Neutrophilen- und Thrombozytenzahlen war eine Verschiebung um maximal 1 Woche möglich.

Die therapeutische Gabe von G-CSF war zulässig, musste aber dokumentiert werden. Prophylaktische Gaben waren nicht erlaubt. Die Gabe von G-CSF wurde im Falle einer febrilen Neutropenie (Temperatur > 38,5 Grad), einer Neutropenie < 500 Gpt /  $\mu$ l, Hospitalisierung oder i. v. Therapie mit Antibiotika empfohlen. Eine antiemetische Therapie war ebenfalls gestattet. Vor der Platininfusion erhielten die Patienten 100 mg Alizaprid (Vergentan) i. v. oder ein Medikament der gleichen Wirkstoffgruppe. Alternativ konnten andere Antiemetika wie z.B. 5 HT3-Antagonisten eingesetzt werden.

Zur Prophylaxe von Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Paclitaxel wurden eine Stunde vor Infusionsbeginn 20 mg Dexamethason i. v. (im 3-wöchentlichen Intervall) bzw. 10 mg Dexamethason i. v. (im wöchentlichen Intervall) sowie 2 mg Clemastin und 50 mg Ranitidin i. v. 30 Minuten vor Gabe des Zytostatikums verabreicht.

### **3.1.2. Studienziele**

Bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC im Stadium IIIB und IV erfolgte eine Chemotherapie mit Paclitaxel und Carboplatin. Dabei wurde eine wöchentliche Applikation mit der üblichen 3-wöchentlichen Applikation verglichen.

Primäre Studienziele waren Wirksamkeit und Verträglichkeit einer solchen Therapie.

Primäre Studienzielkriterien als Parameter für die Wirksamkeit waren das mediane Überleben und das 1-Jahresüberleben, sekundäre Studienzielkriterien das progressionsfreie Überleben.

Ein weiteres primäres Studienziel war die Verträglichkeit, die entsprechend WHO-Kriterien geprüft wurde. Ein weiteres sekundäres Studienziel war ein Vergleich der Lebensqualität in beiden Armen.

### **3.1.3. Patientenselektion**

In die Studie konnten Patienten mit gesicherter Diagnose eines nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms im Stadium IIIB und IV, die zuvor keine Chemotherapie erhalten hatten eingeschlossen werden.

Einschlusskriterien waren:

1. Patienten mit histologisch oder zytologisch nachgewiesenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom im Tumorstadium IIIB und IV
2. Patienten mit Rezidiv nach vorangegangener OP mit Radiotherapie mit einem Abstand zur Strahlentherapie von mindestens 6 Monaten
3. Vorherige lokale intrakavitäre Strahlentherapie (Brachytherapie ist möglich, lokal begrenzte Brachytherapie ist als interventionelle Therapie erlaubt)
4. Lebensalter < 80 Jahre
5. Karnofsky-Index > 60 %
6. Lebenserwartung > 12 Wochen
7. Messbare Tumorausdehnung mittels zweidimensionalem bildgebenden Verfahren
8. Ausreichende hämatologische, renale und hepatische Funktion, entsprechend der folgenden Definitionen:
  - Neutrophile Granulozyten > 1 500 Gpt/ $\mu$ l
  - Leukozyten > 4 000 Gpt/ $\mu$ l
  - Thrombozyten > 100 000 Gpt/ $\mu$ l
  - Gesamtbilirubin < 1,25-faches des oberen Normwertes
  - Kreatinin < 1,25-faches des oberen Normwertes
  - Kreatinin-Clearance > 60 ml/min
  - Transaminasen < 3-faches des oberen Normwertes
9. Schriftliche Einverständniserklärung des Patienten.

Neben den genannten Einschlusskriterien galten folgende Ausschlusskriterien für die Studie:

1. Eingeschränkte Geschäftsfähigkeit
2. Mangelnde Kooperativität oder Compliance
3. Schwangere oder stillende Patientinnen
4. Frauen im gebärfähigen Alter ohne sichere Kontrazeption
5. Nicht kompensierte Herzinsuffizienz bzw. Myokardinfarkt < 6 Monate
6. HIV-Infektion
7. Frühere oder aktuelle neoplastische Zweiterkrankung mit Ausnahme eines kurativ behandelten Melanoms oder eines Basalioms

8. Vorbestehende motorische oder sensorische Nervenschädigung (> Grad II der WHO-Klassifikation)
9. Hormonelle zytostatische Therapie während der Studienzeit
10. Suspekte oder nachgewiesene Hirnmetastasierung
11. Vorherige Chemotherapie

Die Erkrankung musste innerhalb eines Zeitraumes von 14 Tagen vor Beginn der Chemotherapie exakt charakterisiert werden. Dazu gehörten:

- Labordiagnostik (BSG, Blutbild, Differentialblutbild, Elektrolyte, Bilirubin, Kreatinin, Harnsäure, SGOT, SGPT, AP, GGT und LDH)
- Bildgebung (Röntgenthorax in zwei Ebenen, CT-Thorax, Schädel-CT fakultativ bei cerebraler Symptomatik, Knochenszintigraphie und Oberbauchsonographie)
- Bronchoskopie
- Lungenfunktion mit Blutgasanalyse

Bei Vorliegen der entsprechenden Staginguntersuchungen und Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien konnten die Patienten in die Studie eingeschlossen werden.

### **3.1.4. Kontrolluntersuchungen**

Im Behandlungsarm A wurde eine konventionelle Thorax-Röntgenkontrolle nach den ersten 6 Wochen durchgeführt. Ergaben sich Hinweise auf eine partielle oder komplette Remission, musste diese durch ein Thorax-CT bestätigt werden. Bei einer NC-Situation oder Progress war kein Thorax-CT erforderlich.

Weiterhin erfolgten eine Oberbauchsonographie und eine Laborkontrolle mit Differentialblutbild, Leberwerten, Elektrolyten, Kreatinin und Harnstoff.

Vor jeder Chemotherapieapplikation wurde ein Blutbild mit Granulozytendifferenzierung angefertigt.

Im Behandlungsarm B erfolgte eine Kontrolluntersuchung nach 6 Wochen, vor der dritten Applikation und nach 12 Wochen, vor der fünften Applikation. Auch hier wurde eine Thoraxröntgenaufnahme angefertigt. Eine partielle oder komplette Remission musste im

Thorax-CT bestätigt werden. Zusätzlich wurden eine Oberbauchsonographie und eine Laborkontrolle mit Blutbild, Differentialblutbild, Leberwerten, Elektrolyten, Kreatinin und Harnstoff durchgeführt.

Nach Abschluss der Therapie erfolgten in beiden Armen bildgebende Diagnostik und Laborkontrolle wie oben.

### **3.1.5. Therapieabbruch**

Bei Nachweis eines Tumorprogresses unter der Chemotherapie wurde das weitere Vorgehen (z.B. Radiotherapie, Second-line Chemotherapie oder BSC) individuell festgelegt. Die Paclitaxel/Carboplatin-Therapie musste beendet werden.

Weitere Gründe für einen Therapieabbruch waren:

- Patientenwunsch
- Tumorprogression an anderer Lokalisation
- Therapieaufschub infolge von Nebenwirkungen oder anderen Ursachen um mehr als 8 Tage
- Irreversible oder reversible Toxizitäten (WHO-Grad 3/4) nach Einschätzung des Patienten und Untersuchers
- Verschlechterung des Allgemeinzustandes unter einen Karnofsky-Index von 40 %
- Interkurrente schwere Erkrankungen im Bereich anderer Organsysteme

### **3.1.6. Wirksamkeitsbeurteilung**

Zum Zeitpunkt jeder Kontrolluntersuchung und nach Abschluss der Therapie war eine Beurteilung der Zielparameter notwendig. Dabei definierten sich die onkologischen Zielgrößen wie folgt:

1. Komplette Remission (CR): Verschwinden aller messbaren Tumorparameter über mindestens 4 Wochen
2. Partielle Remission (PR): Reduktion aller messbaren Tumorparameter um 50 % über mindestens 4 Wochen ohne Auftreten neuer Läsionen

3. No change (NC): Weniger als 25%-ige Zu- oder Abnahme der Tumorausdehnung für mindestens 4 Wochen.
4. Progression (PD): Mehr als 25%-ige Zunahme der Tumorausdehnung oder Auftreten neuer Tumormanifestationen

Die Zeit bis zur Progression war wie folgt definiert: Das progressionsfreie Intervall bestand nach Erreichen des besten Ansprechens (best response) bis zum Nachweis der erneuten Progression.

Das Gesamtüberleben ergab sich aus dem Zeitraum zwischen Beginn der Therapie und Tod.

### **3.1.7. Verträglichkeit**

Die Verträglichkeit wurde nach WHO-Kriterien vor jeder Behandlung vom Arzt erfasst, hämatologische und nichthämatologische Toxizitäten entsprechend ihrer Schweregrade dargestellt.

### **3.1.8. Lebensqualität**

Die Patienten beurteilten ihre Lebensqualität in 3-wöchentlichen Abständen anhand des Fragebogens der EORTC QLQ-C 30.

### **3.1.9. Patienteninformation**

Die Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie setzte eine umfassende Patienteninformation voraus. Diese erfolgte mündlich und schriftlich. Die Information bezog sich auf Wesen, Bedeutung und Tragweite der Studie, Rechte des Patienten bei der Teilnahme an der Studie sowie therapeutische Alternativen. Die Patienten wurden darauf hingewiesen, dass ihre Krankheitsdaten im Rahmen der klinischen Prüfung ohne

Namensnennung zur wissenschaftlichen Auswertung herangezogen werden. Ferner erfolgte eine Information darüber, dass eine Probandenversicherung für diese Studie abgeschlossen worden war.

Im Einzelnen umfasste die Patientenaufklärung:

1. Die zur Verfügung stehenden Therapiemöglichkeiten
2. Art und Ziele der klinischen Prüfung
3. Die zu erwartenden Wirkungen, Nebenwirkungen
4. Versicherungsfall, Schutz für den Fall einer Schädigung
5. Die Wahrung der Vorschrift über ärztliche Schweigepflicht und Datenschutz
6. Die Möglichkeit der Prüfung personenbezogener Daten durch die Behörden
7. Speicherung der Daten in anonymer Form

### **3.1.10. Datenmanagement und statistische Auswertung**

Die Daten wurden zentral mittels EDV erfasst und ausgewertet. Die Dateneingabe erfolgte zweifach durch mindestens voneinander unabhängige Personen mit anschließendem Datenvergleich mittels EDV.

Die statistische Hypothese umfasste die Fragestellung, ob beide Behandlungsarme der Standardapplikation Paclitaxel/Carboplatin bezüglich Remissionsrate und Überlebensrate gleichwertig sind. Sofern das bestätigt werden konnte, sollten beide Therapiearme in Bezug auf ihre Toxizität verglichen werden. Entsprechend dieser Zielsetzung wurden die folgenden Studienhypothesen hierarchisch geordnet erstellt.

$H_0$ : Remissionsrate (wöchentlich) < Remissionsrate (3-wöchentlich) -  $\Delta$

$H_A$ : Remissionsrate (wöchentlich) < Remissionsrate (3-wöchentlich) -  $\Delta$

$\Delta$  = klinisch relevanter Unterschied, der durch die Studie ausgeschlossen werden soll.

Entsprechend dieser Hypothesenformulierung wurde der Test dieses primären Zielkriteriums einseitig durchgeführt. Nur wenn sich beim Gesamtüberleben keine relevanten und signifikanten Unterschiede zugunsten des Standardarmes nachweisen

ließen, wurde bezüglich des nachgeordneten primären Zielkriteriums Toxizität konfirmativ statistisch getestet.

Der primäre Endpunkt der Studie war die Overall Response Rate (CR +PR).

Ziel der Studie war es zu prüfen, ob in dem experimentellen Arm im Vergleich zur Standardtherapie eine Nichtunterlegenheit vorliegt. Eine Differenz von weniger als 10 % wurde als akzeptabel definiert. Im Standardarm war eine ORR von 50 % erwartet worden. Sekundäre Endpunkte der Studie Überleben, Zeit bis zur Progression und Toxizität.

Alle Patienten mit mindestens einem applizierten Zyklus wurden in die Analyse aufgenommen. Der primäre Endpunkt, die Response Rate wurde zwischen den Armen mit dem Kappaquadratstest beurteilt. Die Differenz zwischen den beiden Remissionsraten wurde mit dem 95-prozentigen Konfidenzintervall (CI) beurteilt. Die Überlebenskurven wurden nach Kaplan-Meier geschätzt und mit dem Logranktest verglichen. Für die Überlebenszeit und die Zeit bis zur Progression wurden die medianen Werte mit dem 95-prozentigen Konfidenzintervall geschätzt. Multivariatanalysen erfolgten aufgrund der logistischen Regression für das Ansprechen oder das Cox-Proportional-Hazard-Modell für Überleben und Zeit bis zur Progression. Der bestimmte Effekt wurde als relatives Risiko zusammen mit dem 95-prozentigen Konfidenzintervall angegeben. In der logistischen Regressions-Odds-Ratio (OR) und in dem Cox-Hazard-Ratio-Modell (HR) wurden diese Werte geschätzt. Die Effekte wurden als statistisch signifikant beurteilt, wenn  $p < 0,05$  betrug.

### **3.1.11. Ethikvoten**

Ein erstes positives Ethikvotum der Ärztekammer des Saarlandes lag am 26. November 1997 vor. Weitere Ethikvoten der teilnehmenden Zentren wurden nachfolgend eingeholt.



## **3.2. Randomisierte Phase-II-Studie mit Gemcitabine und Carboplatin**

### **3.2.1. Studiendesign**

In einer multizentrischen kontrollierten offen randomisierten Studie wurden Patienten in einen Arm A mit der Standarddosierung Gemcitabine 1 250 mg/m<sup>2</sup> KO an den Tagen 1, 8 und Carboplatin/AUC5 am Tag 1 oder einen experimentellen Arm B mit Gemcitabine 1 250 mg/m<sup>2</sup> KO an den Tagen 1, 8 und Carboplatin/AUC2,5 an den Tagen 1, 8 aller 21 Tage randomisiert. In beiden Studienarmen waren 4 Therapiezyklen geplant.

Eine Stratifizierung erfolgte nach Zentren. Zur Verifizierung des primären Studienzieles waren 148 auswertbare Patienten erforderlich. Bei einer erwarteten Ausfallrate von 8% war die Studie für die Aufnahme von 160 Patienten konzipiert.

### **3.2.2. Studienziele**

Durch den Vergleich des Effektes einer gesplitteten Carboplatindosis mit der Monoapplikation von Carboplatin in einer Gemcitabine/Carboplatin-Kombination in der Therapie des NSCLC im Stadium IIIB/IV sollte die Möglichkeit einer Reduktion der hämatologischen Toxizität überprüft werden. Primäres Studienziel war der Vergleich der Toxizität in beiden Behandlungsarmen.

Sekundäre Zielparameter waren:

1. Vergleich der Grad 3- und 4- Hämatotoxizitäten, ganz besonders Thrombozyto- und Leukopenie
2. Reduktion der Grad 4-Toxizität
3. Anzahl der Therapieverzögerungen durch hämatologische Toxizität
3. Zahl der Dosisreduktionen, die auf Toxizität zurückzuführen waren
4. Zahl der Patienten mit Grad 3/4- Nephrotoxizität
5. Ansprechraten in Bezug auf CR, PR, NC und PD
6. Überleben
7. Zeit bis zur Progression
8. Generelle Toxizität

### 3.2.3. Patienten

In die Studie wurden Patienten mit gesichertem NSCLC im Stadium IIIB und IV, die zuvor keine Chemotherapie erhalten hatten, eingeschlossen und nach Zentren stratifiziert.

Einschlusskriterien waren:

1. Patienten älter als 18 Jahre mit pathologisch bestätigtem inoperablem NSCLC, Stadium IIIB oder IV, die nicht geeignet waren für eine kurative Radio- oder chirurgische Therapie
2. Keine vorherige Chemotherapie oder Radiotherapie
3. Ein Karnofsky-Index von  $> 50\%$
4. Eine erwartete Überlebenszeit von mehr als 12 Wochen
5. Eine adäquate Knochenmarksfunktion mit einer Neutrophilenzahl von  $> 1\,500/\mu\text{l}$ , einer Thrombozytenzahl von  $> 100\,000/\mu\text{l}$  und ein Hämoglobin von  $> 5,5\text{ mmol/l}$ .
6. Eine adäquate Leberfunktion mit einem Serumbilirubin von  $< 2$ -fachem des Normwertes, einer SGOT und SGPT mit  $< 3$ -fachem des Normwertes, einer AP mit  $< 3$ -fachem des Normwertes, bei Lebermetastasen mit einem Wert, der kleiner  $5 \times$  des Normwertes ist.
7. Mit einer adäquaten Nierenfunktion, mit einem Serum Kreatinin von  $< 1,0$  des Normwertes und einem Kreatinin-Clearance von  $> 60\text{ ml/min}$
8. Entsprechende Kontrazeption bei gebärfähigen Frauen
9. Bei weiblichen Patienten eine adäquate Kontrazeption während der Studie
10. Patienten müssen compliant für eine Studie sein und für das Follow-up
11. Eine unterschriebene Einwilligungserklärung muss vorliegen

Ausschlusskriterien waren:

1. Aktive Infektion
2. Teilnahme an einer Studie mit einer neuen Substanz in den letzten 4 Wochen
3. Schwere Systemkrankheiten
4. Schwangerschaft oder Stillen
5. Eine weitere Malignität oder eine dokumentierte Tumorerkrankung in den letzten 5 Jahren

6. Eine periphere Neuropathie, CTC-Grad  $> 2$  oder andere signifikante neurologische Probleme
7. Symptomatische Hirnmetastasen

#### **3.2.4. Dosierung, Applikation und Dosismodifikation**

Die Carboplatindosis wurde entsprechend der Calvert-Formel für die Carboplatindosis-Kalkulation errechnet. Die Formel beinhaltet die totale Dosis in mg =  $(AUC \text{ in mg/ml} \times \text{min}) \times (GFR + 25 \text{ ml/min})$ . Daraus ergab sich eine Carboplatindosis in Arm A von  $5 \times (GFR + 25)$  und in Arm B von  $2,5 \times (GFR + 25)$ .

Die Chemotherapieapplikation erfolgte als i.v.-Infusion, wobei zunächst Gemcitabine über 30 Minuten, gefolgt von Carboplatin über 15-30 Minuten verabreicht werden sollten.

Eine entsprechende antiemetische Therapie war erlaubt. Außerdem war im Bedarfsfall eine Behandlung mit G-CSF, Thrombozyten- oder Erythrozytentransfusionen gestattet.

Vor jedem Zyklus musste ein Blutbild angefertigt werden. Zur Fortführung der Therapie waren eine Neutrophilenzahl von  $> 1\ 500/\mu\text{l}$  und Thrombozytenzahl von  $> 100\ 000/\mu\text{l}$  erforderlich.

Zwischen der letzten Chemotherapieapplikation und der nächsten Gabe durften bei Therapieverzögerungen nicht mehr als 4 Wochen liegen. Bei Überschreiten dieses Zeitraums erfolgte ein Studienabbruch. Im Falle des Auftretens einer länger als 5 Tage andauernden Neutropenie von weniger als  $500/\mu\text{l}$ , war in den nachfolgenden Zyklen eine prophylaktische G-CSF-Gabe erlaubt. Am Tag 8 sollte eine Dosisanpassung, wie in Tabelle 1 dargestellt, erfolgen.

Tab.1: Dosisanpassung am Tag 8 während des Zyklus

ANC ( $\times 10^9/l$ )		Thrombozyten (/ $\mu l$ )	Gemcitabine- Dosis	Carboplatin- Dosis
$\geq 1.5$	UND	$\geq 100\ 000$	100 %	100 %
1.0-1.49	ODER	50 000-99 000	75 %	75 %
<1.0	ODER	<50 000 oder Blutungskomplikation	0	0

Eine Dosisreduktion für den folgenden Behandlungszyklus konnte erfolgen, wenn die Patienten eine schwere Neutropenie oder Grad 4- Thrombozytopenie oder eine andere Grad 4-Toxizität gehabt hatten, ferner nach febriler Neutropenie, thrombozytopenisch induzierter Blutung, Unmöglichkeit einer Applikation des Behandlungstages 8 des jeweiligen Zyklus oder Verzögerungen, die auf Knochenmarkstoxizität zurückzuführen waren. Die Dosisreduktion sollte schrittweise, wie in Tabelle 2 dargestellt, auf den Reduktionslevel 1 bzw. 2 erfolgen. Falls Patienten auch nach zwei Dosisreduktionen nicht die Therapie tolerierten, mussten sie aus der Studie ausgeschlossen werden.

Tab.2: Dosisreduktion für den nächsten Therapiezyklus

Dosisreduktion	Normal	1	2
Gemcitabine-Dosis Tag 1 + 8	100 %	75 %	75 %
Carboplatin-Dosis (Tag 1 für Arm A, Tag 1 + 8 für Arm B)	100 %	75 %	75 %

Auch bei Auftreten von Neurotoxizität war eine Dosisreduktion gemäß Tabelle 3 geplant. Die reduzierte Dosis musste in den nächsten Zyklen beibehalten werden.

Tab.3: Dosismodifikation bei Neurotoxizität

<b>Neurotoxizität Grad</b>	<b>Carboplatin-Dosis</b>	<b>Gemcitabine-Dosis</b>
0-1	100%	100 %
2	50%	100 %
3	0	75 %
4	Ausschluss des Patienten	

Bei Auftreten von Nierentoxizität war eine Dosisreduktion entsprechend Tabelle 4 geplant.

Tab.4: Dosismodifikation für den nächsten Zyklus bei Niereninsuffizienz

<b>Serum-Kreatinin</b>	<b>Carboplatin-Dosis</b>	<b>Gemcitabine-Dosis</b>
<1.25 x UNL	100 %	100 %
1.25-1.5 x UNL	50 %	75%
>1.5 x UNL	0	0

Bei Auftreten anderer schwerer nichthämatologischer Toxizitäten sollte ebenfalls eine Dosisreduktion vorgenommen werden, wie sie in Tabelle 5 gezeigt ist.

Tab.5: Dosismodifikation bei anderer nichthämatologischer Toxizität (außer Übelkeit, Erbrechen und Alopezie)

<b>Toxizität Grad</b>	<b>Carboplatin Dosis</b>	<b>Gemcitabine Dosis</b>
0-2	100%	100 %
3	50%	75 %
4	Studienausschluss erwägen	

### 3.2.5. Studienbegleitende Untersuchungen

Vor Studieneinschluss musste in einem Zeitraum von 4 Wochen ein exaktes Tumorstaging erfolgen. Dazu gehörten eine Thoraxröntgenaufnahme, ein Thorax-CT oder –MRT und eine Oberbauchsonographie. Innerhalb von 2 Wochen vor Einschluss in die Studie mussten eine klinische Untersuchung, die Bestimmung von Körpergröße und -gewicht, eine Evaluation des Performancestatus, die Messung von Blutdruck, Puls und Temperatur sowie Laboruntersuchungen mit Blutbild, Differentialblutbild, Leberwerten, Elektrolyten, Kreatinin, Harnstoff und Harnsäure durchgeführt werden. Bei Frauen im gebärfähigen Alter war ein Schwangerschaftstest vorgeschrieben.

Während des Studienverlaufs waren folgende Untersuchungen vorgesehen: Ein vollständiges Blutbild vor jeder Applikation der Studienmedikation sowie am Tag 15 des Zyklus, ferner Leberwerte, Elektrolyte, Kreatinin und Harnsäure vor jeder Applikation.

Bei jeder Visite waren eine Adverse- Event- Dokumentation und eine Auflistung der Toxizitäten nach NCI-CTC zu erstellen. Begleitmedikamente mussten dokumentiert werden. Am Ende eines jeden Zyklus war eine klinische Untersuchung, Evaluierung des Performancestatus sowie Messung von Blutdruck und Puls durchzuführen. Jeweils nach 2 Behandlungszyklen war eine Evaluation der Tumorausdehnung erforderlich. Diese konnte mittels Thoraxröntgenaufnahme erfolgen. Bei einer partiellen oder kompletten Remission wurde die Bestätigung durch ein CT gefordert. Follow-up-Untersuchungen nach Beendigung der Therapie sollten aller 3 Monate bis zum Tod durchgeführt werden, mindestens aber für den Zeitraum von 12 Monaten nach Beendigung der Therapie. Eine Second-line Behandlung war erlaubt, musste aber entsprechend dokumentiert werden.

### 3.2.6. Therapieabbruch

Bei nachgewiesener Progression musste ein Therapieabbruch erfolgen. Bei Auftreten schwerer Toxizitäten Grad 3/4, therapieunabhängiger schwerer Nebenkrankheiten, sowie von Zweitmalignomen oder bei Patientenwunsch war ein Therapieabbruch möglich.

### **3.2.7. Wirksamkeitsbeurteilung**

Zum Zeitpunkt jeder Kontrolluntersuchung und nach Abschluss der Therapie erfolgte eine Beurteilung der Zielparameterremissionsrate. Dabei fanden die onkologischen Zielgrößen, wie in Kapitel 3.1.6. aufgeführt, Anwendung.

### **3.2.8. Toxizitätsbeurteilung**

Die Evaluierung der Toxizitäten nach WHO-Grad erfolgte vor jedem Behandlungszyklus. Hämatologische Toxizitäten wurden vor jeder Chemotherapieapplikation und am therapiefreien Tag 15 erfasst.

### **3.2.9. Lebensqualität**

Da in dieser Studie das primäre Therapieziel eine Reduktion der therapieinduzierten hämatologischen Toxizität und Remissionsraten, Gesamtüberleben und Zeit bis zur Progression sekundäre Zielparameter waren, erfolgte keine Erfassung der Lebensqualität.

### **3.2.10. Patientenaufklärung**

Vor Einschluss in die Studie wurden die Patienten mündlich und schriftlich über den Charakter der Studie, die Studienziele und Anwendung üblicher Standardtherapeutika für die Behandlung des NSCLC aufgeklärt. Weiterhin erfolgte eine Information darüber, dass eine Patientenversicherung abgeschlossen worden war, jeder Zeit die Möglichkeit besteht, die Studie auf eigenen Wunsch zu beenden und dass die jeweils aufklärenden Studienärzte zu jedem Zeitpunkt bereit sind, alle Fragen bezüglich Studie und Erkrankung ausführlich mit dem Patienten zu erörtern.

### 3.2.11. Datenmanagement

Die Datenerfassung erfolgte durch eine Creative Research Solutions GmbH nach dem in Abb. 1 dargestellten Schema. Ferner war ein externes Monitoring von 66% aller eingegangenen Dokumentationen geplant.

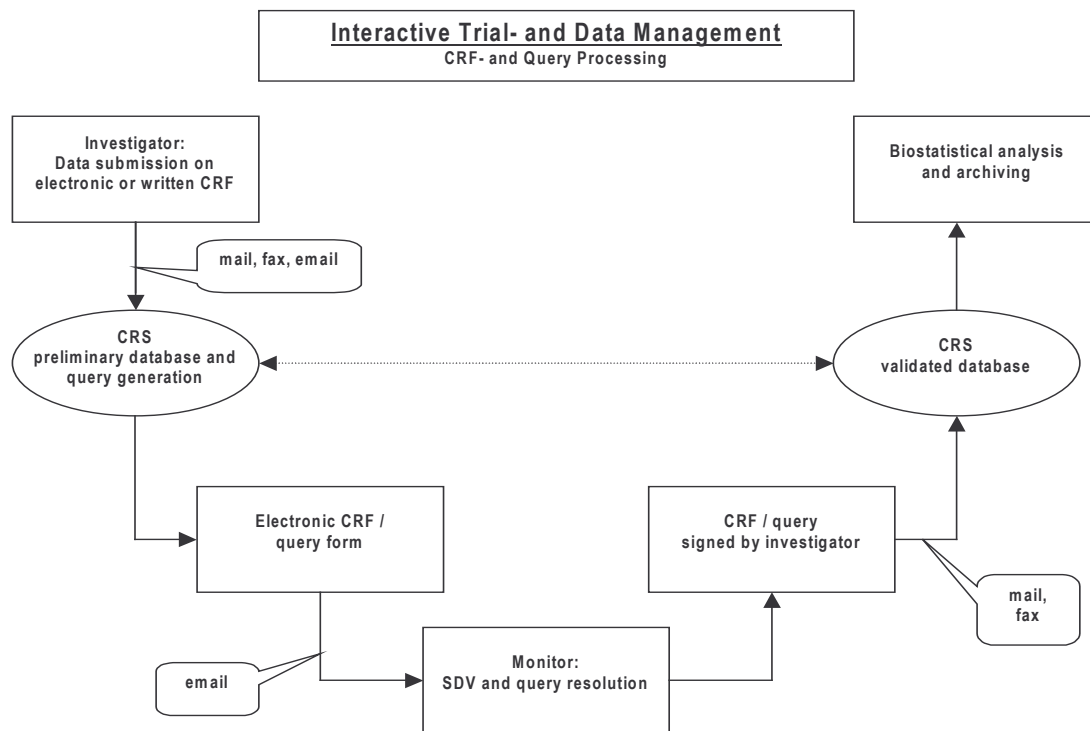


Abb. 1: Schematische Darstellung des Datenflusses in der Studie

### 3.2.12. Statistische Analyse

Das primäre Studienziel war die Reduktion therapiebedingter Toxizitäten im experimentellen Arm A gegenüber dem konventionellen Arm B. Für eine Probe von  $n = 74$  Patienten/Arm wurde der one-sided two-sample Test für binomiale Verhältnisse angewendet, mit der 0-Hypothese  $H_0: P_B > P_A$  vs. der alternativen Hypothese  $H_1: P_B < P_A$ , einer 80 %-igen Power und einem Signifikanzlevel von 5 %.



Alle Patienten wurden im Sinne einer Intent-to-treat-Analyse ausgewertet. Eine Zwischenauswertung war nicht vorgesehen. Die Überlebenskurven waren nach der Kaplan-Meier-Methode dargestellt worden, der Vergleich zwischen den beiden Armen wurden nach dem Logrank-Test vorgenommen.

### **3.2.13. Ethikvoten**

Ein erstes positives Ethikvotum der Ärztekammer Sachsen-Anhalt lag am 23. Mai 2003 vor. Weitere Ethikvoten der teilnehmenden Zentren wurden nachfolgend eingeholt.

## **3.3. Randomisierte Phase-III-Studie mit Docetaxel**

### **3.3.1. Studienziele**

Mit der multizentrischen randomisierten Phase-III-Studie zur Second-line Therapie des chemotherapeutisch vorbehandelten NSCLC mit Docetaxel sollten die Standardapplikationsform von Docetaxel mit  $75 \text{ mg/m}^2$  KO im Arm A alle 3 Wochen und im experimentellen Arm B Docetaxel mit  $35 \text{ mg/m}^2$  KO an den Tagen 1, 8 und 15 alle 4 Wochen appliziert, verglichen werden. Geplant waren in beiden Armen jeweils 6-8 Therapiezyklen. Ziel dieser Studie war es, Wirksamkeit und Verträglichkeit von wöchentlicher und der etablierten 3-wöchentlichen Applikationsform zu vergleichen.

Primäre Studienziele waren 1-Jahresüberlebensrate und medianes Überleben, sekundäre Studienziele Remissionsrate, Dauer bis zur Progression, Toxizitätsrate und Lebensqualität. Konzipiert war zum Zeitpunkt der Planung und des Starts 1999 eine dreiarmlige Studie mit einem BSC-Arm. Damals gab es noch keine Evidenz für die Second-line Therapie, da die Arbeiten von FOSSELLA et al. und SHEPHERD et al. noch nicht publiziert worden waren [71, 215]. Aufgrund der Ergebnisse beider randomisierter multizentrischer Studien war der Nutzen einer Second-line Therapie validiert, so dass der BSC-Arm aus ethischen Gründen mit einem Amendment geschlossen wurde. Eine entsprechende Zustimmung der Ethikkommission liegt vor.

### 3.3.2. Patienten

Patienten mit nachgewiesener Diagnose eines progredienten NSCLC, die eine vorherige chemotherapeutische Behandlung erhalten hatten, wurden in einem multizentrischen Design randomisiert. Es erfolgte eine Stratifizierung nach Zentren und nach der Dauer bis zur Progression nach einer vorangegangenen Chemotherapie. Stratifizierungsmerkmale waren eine Progression während der Therapie oder weniger als drei Monate nach Therapieende oder der Nachweis einer Progression von mehr als drei Monate nach Therapieende. Die Patienten mussten eine schriftliche Einwilligungserklärung unterschrieben haben und die folgenden Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen.

Einschlusskriterien waren wie folgt definiert:

1. Histologisch nachgewiesenes fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC mit einer chemotherapeutischen Vorbehandlung. Eine paclitaxelhaltige Vortherapie ist erlaubt, sofern es nicht unter dieser zu einer Progression der Erkrankung gekommen ist.
2. Eine weitere Immuntherapie oder lokale Chemotherapie kann vor Einschluss in die Studie erfolgt sein. Die Patienten müssen 4 Wochen vor Beginn der Studie diese allerdings beendet haben.
3. Es muss eine klinische oder radiologisch messbare Erkrankung vorliegen, die folgendermaßen definiert ist: Ein Tumor, der zweidimensional durch klinische oder radiologische Untersuchungsmethoden messbar ist. Jede Erkrankungslokalisation wird dokumentiert. Die Targetläsionen sollten außerhalb eines Bestrahlungsfeldes liegen.
4. Bei gebärfähigen Frauen muss ein negativer Schwangerschaftstest vorliegen. Sicherstellung einer adäquaten Kontrazeption bei gebärfähigen Frauen,
5. Alter  $> 18$  und  $< 80$  Jahre. Die Lebenserwartung sollte mehr als 12 Wochen betragen.
6. Der Allgemeinzustand muß entsprechend ECOG-Status 0, 1 oder 2 sein.
7. Es sollte eine angemessene hämatologische, renale, kardiale und hepatische Funktion gemäß folgender Definitionen vorliegen:
  - absolute Neutrophilenzahl  $> 2\ 000/\mu\text{l}$ ,
  - Thrombozytenzahl  $> 100\ 000/\mu\text{l}$ ,

- Hämoglobin > 6,4 mmol/l,
- Gesamtbilirubin > 1,25 x obere Grenze des Normbereiches
- SGOT/SGPT < 1,5 der oberen Grenze des Normbereiches
- alkalische Phosphatase < 5 x obere Grenze des Normbereiches
- Kreatinin < 1,15 x obere Grenze des Normbereiches.

Ausschlusskriterien waren wie folgt definiert:

1. Patienten, die keine Chemotherapie aufgrund ihrer progredienten Erkrankung beim NSCLC erhalten haben,
2. Progression der Grunderkrankung unter einer vorausgegangenen paclitaxelhaltigen Chemotherapie,
3. Patienten mit bekannten Hirnmetastasen und sekundärer Neoplasie,
4. Vorbestehende motorische oder sensorische Toxizität > WHO-Grad II,
5. Manifeste Herzinsuffizienz, höhergradige Herzrhythmusstörungen als AV-Block I, Myokardinfarkt in den letzten 6 Monaten,
6. schwere Nieren- und Leberfunktionstörungen
7. Vorliegen einer schweren psychischen Erkrankung, die die Compliance einschränkt,
8. Aktive Infektion oder andere gravierende Nebenerkrankungen, die die Fähigkeit des Patienten zur protokollgerechten Therapie beeinträchtigen,
9. Gleichzeitige Applikation anderer antineoplastischer Medikamente,
10. Teilnahme an einer klinischen Prüfung, 4 Wochen vor Beginn der Studie,
11. Schwangere oder stillende Frauen, die keine angemessene Verhütungsmittel verwenden,
12. Jegliche andere Bedingungen oder Therapie, die nach Meinung des behandelnden Arztes ein Risiko für den Patienten bedeuten könnte oder die die Zielsetzung der Studie beeinträchtigen.

### 3.3.3. Studiendesign

Im Behandlungsarm A erhielten die Patienten 75 mg/m<sup>2</sup> Docetaxel am Tag 1, eine Wiederholung erfolgte am Tag 22. Vorbereitend wurde Dexamethason oral und i. v. verabreicht (Tab. 6).

Tab.6: Applikationsschema für Arm A

Präparat	Applikationsart	Dosierung	Tag
Docetaxel	i.v., 60 min. Infusion	75 mg/m <sup>2</sup>	Tag 1, Wiederholung Tag 22
Dexamethason	oral	2 x 8 mg	morgens und abends am Tag vor der Infusion
Dexamethason	i. v.	8 mg	30 Minuten vor der Infusion
Dexamethason	oral	2 x 8 mg	morgens und abends am Tag nach der Infusion

Im Behandlungsarm B erhielten die Patienten 35 mg/m<sup>2</sup> Docetaxel an den Tagen 1, 8 und 15, die Wiederholung erfolgte am Tag 29. In beiden Behandlungsarmen waren 6 Therapiezyklen geplant (Tab. 7).

Tab.7: Applikationsschema für Arm B

Präparat	Applikationsart	Dosierung	Tag
Docetaxel	i.v., 30 min. Infusion	35 mg/m <sup>2</sup>	Tag 1, 8, 15, Wiederholung Tag 29, 36, 43
Dexamethason	oral	2 x 4 mg	Morgens und abends am Tag vor der Infusion
Dexamethason	i. v.	8 mg	30 Minuten vor der Infusion
Dexamethason	oral	2 x 4 mg	Morgens und abends am Tag nach der Infusion

Docetaxel sollte kontinuierlich als Infusion über 30 bis 60 Minuten in einer 5 %-igen Kolloidlösung oder einer 9 %-igen Natriumchloridlösung verabreicht werden. Die Docetaxelkonzentration musste stets unter 0,8 mg/ml liegen. Die Docetaxel-

Infusionslösung war mit einem Infusionsbesteck aus PVC-kompatiblen Materialien durchzuführen. Eine Schlauchfiltration war nicht erforderlich.

Bei Auftreten schwerer hämatologischer oder nichthämatologischer Toxizitäten innerhalb eines Zyklus wurde eine 1- bis maximal 2-wöchige Pause vorgegeben. Patienten, bei denen innerhalb eines Zyklus eine Therapieverzögerung notwendig war, wurden im nächsten Zyklus mit der nachfolgend beschriebenen reduzierten Dosisstruktur von Docetaxel behandelt. Die Dosisstufe –1 entsprach im Arm A  $60 \text{ mg/m}^2$  Docetaxel und im Arm B  $30 \text{ mg/m}^2$  Docetaxel. Vor Beginn eines neuen Behandlungsblocks mussten die nachfolgenden Kriterien erfüllt sein. Die Neutrophilenzahl musste  $> 2\,000/\mu\text{l}$  betragen, die Thrombozytenzahl  $> 100\,000/\mu\text{l}$ . Toxizitäten durften nicht das Ausmaß der WHO-Grade 3 oder 4 betragen. Bei Patienten, bei denen eine schwere Neutropenie ( $< 500/\mu\text{l}$ ) länger als 7 Tage vorlag oder bei denen Fieber mit i.v.- Antibiotikabedürftigkeit bestand oder eine Thrombozytopenie von weniger als  $25\,000/\mu\text{l}$  oder schwere Blutungen auftraten, mussten im nachfolgenden Kurs ebenfalls um eine Dosisstufe, entsprechend des Reduktionsschemas, reduziert werden. Bei nichthämatologischen Toxizitäten war ebenfalls eine Reduktion, entsprechend der oben beschriebenen Dosisstufe, möglich. Als Begleittherapie zur Bekämpfung von Übelkeit und Erbrechen waren Antiemetika erlaubt. Der Einsatz von G-CSF war ebenfalls gestattet.

### 3.3.4. Studienbegleitende Untersuchungen

Vor Einschluss in die Studie waren innerhalb der letzten 14 Tage folgende Untersuchungen Voraussetzung:

1. Allgemeine und krankheitsspezifische Anamnese
2. Körpergröße, Gewicht, Allgemeinzustand (ECOG), klinische Untersuchung, einschließlich Dokumentation messbarer Tumorkläsionen und orientierende neurologische Untersuchung
3. Röntgenthorax in 2 Ebenen
4. CT Thorax
5. Abdomen Sonographie oder bei Bedarf CT Abdomen
6. Skelettszintigraphie und Röntgen bei klinischem Hinweis auf Knochenmetastasen

7. EKG
8. Laboruntersuchung mit Blutbild und Differentialblutbild, Gesamteiweiß, Albumin, LDH, Gesamtbilirubin, Leberwerten, Elektrolyten, Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure und Kreatinin-Clearance

Untersuchungen während der Therapie beinhalteten wöchentlich eine Laborkontrolle mit Blutbild einschließlich Differentialblutbild, Leberwerten, Bilirubin, AP, Kreatinin und Harnsäure. Vor jedem neuen Zyklus war eine Thoraxröntgenaufnahme vorgeschrieben. Ferner musste eine Dokumentation der Toxizitäten während des letzten Zyklusses erfolgen. Nach dem 2., 4. und 6. Zyklus war eine tumorspezifische Kontrolle des Ansprechens notwendig. Dabei mussten die entsprechenden Tumormanifestationen mit den ausgangs angewendeten bildgebenden oder Messverfahren evaluiert werden. Bei Feststellung einer partiellen oder kompletten Remission in der Röntgenthoraxaufnahme war die Bestätigung im CT erforderlich. Vier Wochen nach Studienabschluss wurde ein Restaging mit den entsprechenden Untersuchungen zur abschließenden Evaluation des Ansprechens, durchgeführt.

### **3.3.5. Therapieabbruch**

Ein vorzeitiger Abbruch der Therapie sollte bei Vorliegen folgender Gründe erfolgen:

- a) Bei Nachweis einer Progression der Erkrankung.
- b) Bei nicht akzeptablen Toxizitäten.
- c) Bei anderen Erkrankungen, die aus Sicht des Arztes die Weiterführung der Therapie nicht wünschenswert erscheinen ließen.
- d) Bei Toxizitäten, die durch Dosismodifikation nicht behoben werden konnten.
- e) Auf Wunsch des Patienten.
- f) Bei jeder anderen Situation, die nach Meinung des behandelnden Arztes eine Teilnahme an dem Studienprotokoll nicht im Interesse des Patienten erscheinen ließen.

### **3.3.6. Wirksamkeitsbeurteilung**

Die Wirksamkeitsbeurteilung erfolgte nach den onkologischen Zielkriterien CR, PR, SD und PD, wie sie in Kap. 3.2.6. dargestellt sind.

### **3.3.7. Toxizitätsbeurteilung**

Die Beurteilung hämatologischer und nichthämatologischer Toxizitäten erfolgte nach NCI-CTC-Kriterien wie im Kapitel 3.1.7. dargestellt.

### **3.3.8. Lebensqualität**

Die Lebensqualität wurde vor jedem Zyklus mit dem EORTC QLQ-C30-Bogen erfasst.

### **3.3.9. Patientenaufklärung**

Alle Patienten wurden vor Einschluss in die Studie vom behandelnden Arzt umfassend mündlich und schriftlich über den Charakter der Studie, die Durchführung, die Patientenversicherung und die Möglichkeit des Studienabbruchs zu jedem Zeitpunkt auf Wunsch des Patienten aufgeklärt. Jeder Patient erhielt eine Kopie der Patienteninformation und der unterschriebenen Einwilligungserklärung.

### **3.3.10. Datenmanagement**

Die Datenerfassung erfolgte in dafür vorgesehenen Dokumentationsbögen. Die ausgefüllten Dokumentationsbögen wurden der Studienzentrale gestellt. Nach Überprüfung und Monitoring erfolgte die Dateneingabe im Institut für Medizinische Epidemiologie und Biometrie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg.

### 3.3.11. Statistische Auswertung

Die primären Endpunkte der Studie waren 1-Jahres- und medianes Überleben, sekundäre Endpunkte waren Lebensqualität, Remissionsrate, Remissionsdauer sowie Nebenwirkungsrate. Es war die Hypothese aufgestellt worden, dass, sofern sich 3-wöchentliche (Therapiearm A) und wöchentliche Applikation (Therapiearm B) nicht wesentlich im primären Zielkriterium unterscheiden bzw. die wöchentliche Behandlung sogar bessere Resultate zeigt, die wöchentliche Second-line Therapie zur Anwendung kommen soll. Geprüft wurden die Hypothesen:

$$H_0: PB \leq PA - 2 \% \text{ gegen } H_1: PB > PA - 2 \%$$

Wobei PA und PB die 1-Jahresüberlebensrate im Therapiearm A und B bezeichneten bei einer Äquivalenztoleranz von 2 %. Ausgehend von einer erwarteten 1-Jahresüberlebensrate von 30 % unter der 3-wöchentlichen und mindestens 15 % unter der wöchentlichen Therapie, benötigte man 102 Patienten pro Gruppe, um mit einer Sicherheit von 80 % die wöchentliche Therapie zur 3-wöchentlichen statistisch als mindestens gleich gut betrachten zu können, wenn die Prognose nach einem Jahr weniger als 2 % schlechter oder besser als im 3-wöchentlichen Schema gewesen wäre.

Als Testsignifikationsniveau wurde für alle Auswertungen eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $\alpha = 5 \%$  festgelegt. Zur Auswertung waren 104 Patienten pro Arm notwendig. Entsprechend einer vermuteten Ausfallrate von 7 % waren insgesamt 220 zu rekrutierende Patienten geplant.

### 3.3.12. Ethikvoten

Für die Durchführung der Studie lag ein positives Ethikvotum der Ethikkommission der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg vor. Aus den teilnehmenden Zentren wurden Ethikvoten ebenfalls eingeholt.



## 4. Ergebnisse

### 4.1. Randomisierte Phase-III-Studie mit Paclitaxel und Carboplatin

#### 4.1.1. Patientenrekrutierung

Tab.8: Teilnehmende Zentren

Studienarzt	Zentrum	Patienten
Schlimok	Augsburg	5
Brudler	Augsburg	1
Petri	Berlin	5
Bremer	Bochum	8
Baier	Bochum	2
Ko	Bonn	29
Schweisfurth	Cottbus	46
Schroeder	Duisburg	42
Seipelt	Frankfurt	9
Wagner	Freiburg/Br.	1
Schütte	Halle	128
Voigtmann	Herne	1
Hackenberg	Herne	1
Ukena	Homburg/Saar	75
Goeckenjan	Immenhausen	21
Schneider	Jena	5
Reißig	Jena	14
Link	Kaiserslautern	4
Kühl	Kaufbeuren	1
Köppler	Koblenz	8
Chemaissani	Köln	21
Stauch	Kronach	4
Guschall	Lostau	363
Dalhoff	Lübeck	2
Welte	Magdeburg	40
Buchenheit	Mannheim	6
Huber	München	15
Abenhardt	München	2
Pohlmann	München	3
Krawitz	Rosenheim	2
Frick	Rostock	3
Schimke	Saarbrücken	10
Schuhmacher	Schillingsfürst	1
Wagner	Stendal	2
Clemens	Trier	11
Hetzel	Ulm	29
Korsch	Wolfsburg	1

---

Im Zeitraum zwischen Februar 1998 und August 2003 wurden 921 Patienten aus 37 Zentren in die Studie eingeschlossen. 457 Patienten wurden in Arm A und 464 Patienten in Arm B randomisiert. Eine Stratifizierung der Patienten erfolgte nach den entsprechenden Zentren, die in Tab. 8 in alphabetischer Reihenfolge aufgeführt sind.

#### **4.1.2. Patientencharakteristik**

Die Patientencharakteristika beider Behandlungsarme wurden auf Homogenität geprüft. Verglichen wurden die kontinuierlichen Merkmale Alter, Gewicht, Körpergröße, Bodymassindex sowie die Merkmale Geschlecht, Allgemeinzustand, Histologie, TNM-Klassifikation. Weiterhin wurde die Rate der Patienten gegenübergestellt, die nach Beendigung der Studie eine zusätzliche Operation oder Strahlentherapie aus palliativen Gesichtspunkten erhalten hatten. Bei keinem Parameter fanden sich signifikante Unterschiede (Tab. 9).

Von den 921 in die Studie aufgenommenen Patienten erhielten 38 Patienten keine Therapie, weil sie nach Einwilligung und Aufnahme in die Studie aus verschiedensten Gründen nicht mit der Behandlung beginnen konnten. Mindestens einen Zyklus Therapie erhielten im Arm A 434 Patienten und im Arm B 449 Patienten (Abb. 2).

Tab.9: Patientencharakteristik von 921 Patienten in den Armen A und B

<b>Merkmal</b>	<b>Ausprägungen</b>	<b>Therapie Arm A (n=457)</b>	<b>Therapie Arm B (n=464)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Alter</b> ( $\bar{x} \pm s$ )		62.03 $\pm$ 8.02	61.26 $\pm$ 8.99	0.269
<b>Gewicht</b> ( $\bar{x} \pm s$ )		73.77 $\pm$ 14.08	72.79 $\pm$ 14.42	0.417
<b>Größe</b> ( $\bar{x} \pm s$ )		170.66 $\pm$ 8.06	171.58 $\pm$ 8.04	0.095
<b>BMI</b> ( $\bar{x} \pm s$ )		25.32 $\pm$ 4.49	24.68 $\pm$ 4.33	0.073
<b>Geschlecht</b> n (%)	männlich	363 (79.4%)	383 (82.5%)	0.347
	weiblich	89 (19.5%)	80 (17.2%)	
	keine Angabe	5 ( 1.1%)	1 ( 0.2%)	
<b>ECOG</b> n (%)	0	84 (18.4%)	85 (18.3%)	0.719
	1	332 (72.6%)	339 (73.1%)	
	2	26 ( 5.7%)	33 ( 7.1%)	
	keine Angabe	15 ( 3.3%)	7 ( 1.5%)	
<b>Histologie</b> n (%)	Plattenepithelkarzinom	194 (42.5%)	204 (44.0%)	0.680
	Adenokarzinom	178 (38.9%)	191 (41.2%)	
	Großzelliges Karzinom	30 ( 6.6%)	25 ( 5.4%)	
	Undiff. Karzinom	55 (12.0%)	44 ( 9.5%)	
<b>T</b> n (%)	T1	18 ( 3.9%)	25 ( 5.4%)	0.652
	T2	97 (21,2%)	89 (19,2%)	
	T3	58 (12.7%)	61 (13.1%)	
	T4	242 (53.0%)	257 (55.4%)	
	Tx	23 ( 5.0%)	18 ( 3.9%)	
	keine Angabe	19 ( 4.2%)	14 ( 3.0%)	
<b>N</b> n (%)	N0	37 ( 8.1%)	46 ( 9.9%)	0.074
	N1	24 ( 5.3%)	14 ( 3.0%)	
	N2	144 (31.5%)	129 (27.8%)	
	N3	208 (45.5%)	245 (52.8%)	
	keine Angabe	44 ( 9.6%)	30 ( 6.5%)	
<b>M</b> n (%)	M0	119 (26.0%)	119 (25.6%)	0.670
	M1	315 (68.9%)	336 (72.4%)	
	keine Angabe	23 ( 5.0%)	9 ( 1.9%)	
<b>OP</b> n (%)	ja	46 (10.1%)	62 (13.4%)	0.152
	nein	394 (86.2%)	395 (85.1%)	
	keine Angabe	17 ( 3.7%)	7 ( 1.5%)	
<b>Strahlentherapie</b> n (%)	ja	41 ( 9.0%)	36 ( 7.8%)	0.453
	nein	399 (87.3%)	419 (90.3%)	
	keine Angabe	17 ( 3.7%)	9 ( 1.9%)	

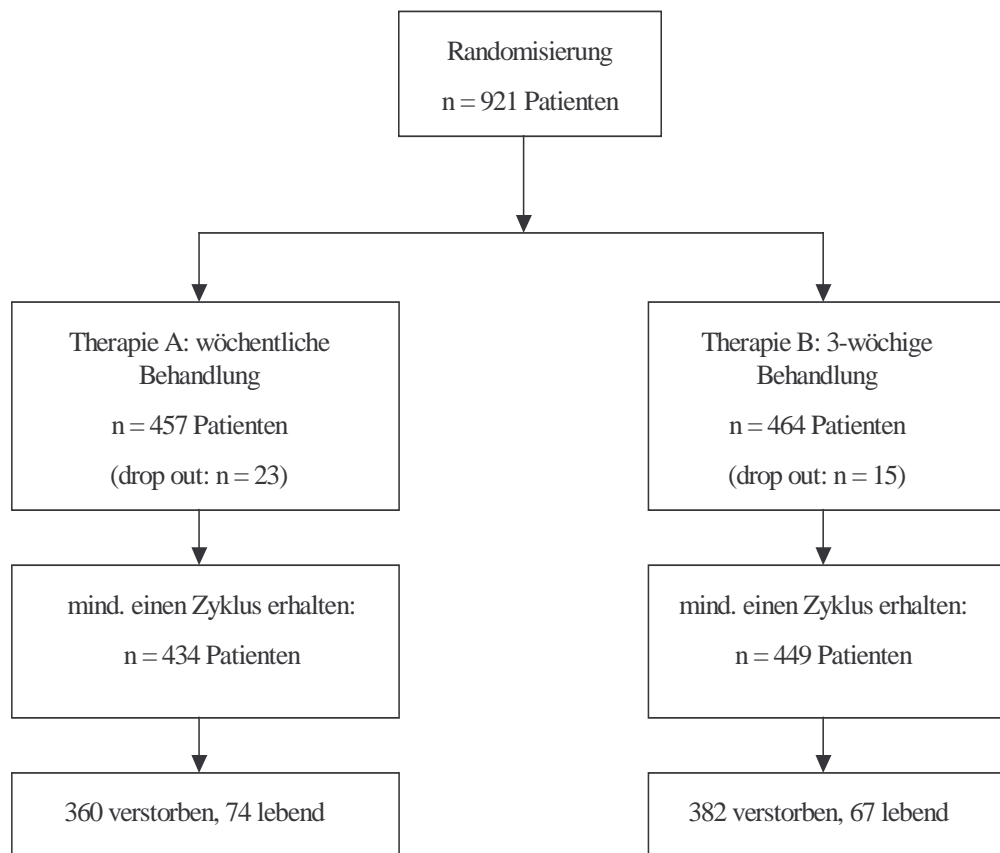


Abb.2: Flussdiagramm mit allen in die Studie aufgenommenen Patienten

Gründe für den Studienabbruch vor Therapiebeginn sind in Tabelle 10 aufgeführt.

Tab.10: Gründe für den Studienabbruch vor Therapiebeginn

<b>Grund</b>	<b>Anzahl Patienten Arm A</b>	<b>Anzahl Patienten Arm B</b>
Tod vor Therapiebeginn	2	3
Verweigerung	3	1
sonstige gesundheitliche Gründe	3	3
keine Angabe	15	8
<b>Gesamt</b>	<b>23</b>	<b>15</b>

883 Patienten, bei denen eine Therapie durchgeführt wurde, erhielten insgesamt 3634 Zyklen. Im Arm A wurden 434 Patienten 1801 Zyklen appliziert und im Arm B erhielten

449 Patienten 1833 Zyklen. Tab. 11 zeigt die Anzahl der Zyklen pro Patient, getrennt nach Behandlungsarmen.

Tab. 11: Anzahl der Behandlungszyklen pro Patient

<b>Anzahl Zyklen</b>	<b>Therapie A</b>	<b>Therapie B</b>	<b>gesamt</b>
<b>1</b>	434 100.0%	449 100.0%	883 100.0%
<b>1+2</b>	382 88.0%	393 87.5%	775 87.8%
<b>1+2+3</b>	349 80.4%	348 77.5%	697 78.9%
<b>1+2+3+4</b>	235 54.1%	241 53.7%	476 53.9%
<b>1+2+3+4+5</b>	217 50.0%	214 47.7%	431 48.8%
<b>1+2+3+4+5+6</b>	184 42.4%	188 41.9%	372 42.1%
<b>gesamt</b>	1801	1833	3634

#### 4.1.3. Remissionsbeurteilung

Von insgesamt 796 der 883 eingeschlossenen Patienten mit mindestens einem Therapiezyklus liegen Angaben zum Tumoransprechen vor. Patienten, bei denen diese fehlen, haben keine ausreichende Anzahl von Zyklen entweder wegen Abbruchs oder Progression der Erkrankung erhalten und daraus schlussfolgernd von der Therapie eher nicht profitiert.

Die Remissionsraten sind in Tab. 12 dargestellt. Weder in Bezug auf komplette Remission noch bezüglich einer partiellen Remission waren signifikante Unterschiede zwischen den Therapiearmen zu finden. Auch die Anzahl der Patienten mit einer Stable Disease war in beiden Therapiearmen gleich. Die Zahl der Patienten mit einer Progression der Erkrankung betrug im Arm A 25,8 % und im Arm B 30,1 %. Dieser Unterschied war ebenfalls nicht signifikant. Patienten, bei denen keine Angaben zur Response gemacht werden konnten, waren mit 9,9 % im Arm A und 9,8 % im Arm B absolut vergleichbar.

Tab.12: Ansprechen auf die Therapie mit Paclitaxel/Carboplatin nach Therapiearmen getrennt

<b>Ansprechen</b>	<b>Therapie A</b>	<b>Therapie B</b>	<b>gesamt</b>	<b>p-Wert</b>
<b>CR</b>	9 2.1%	8 1.8%	17 1.9%	0.403
<b>PR</b>	155 35.7%	140 31.2%	295 33.4%	
<b>NC</b>	115 26.5%	122 27.2%	237 26.8%	
<b>PD</b>	112 25.8%	135 30.1%	247 28.0%	
<b>keine Angabe</b>	43 9.9%	44 9.8%	87 9.9%	
<b>gesamt</b>	434	449	883	

#### 4.1.4. Überlebensbeurteilung

Insgesamt hatten 883 Patienten mindestens einen Therapiezyklus erhalten. Bei einem Patienten waren keine Angaben zur Überlebenszeit zu eruieren. Damit waren 882 Patienten für die Beurteilung der Überlebenszeit auswertbar. Für diese Patienten wurden, getrennt nach Therapiearmen, Kaplan-Meier-Kurven erstellt (Abb. 3).

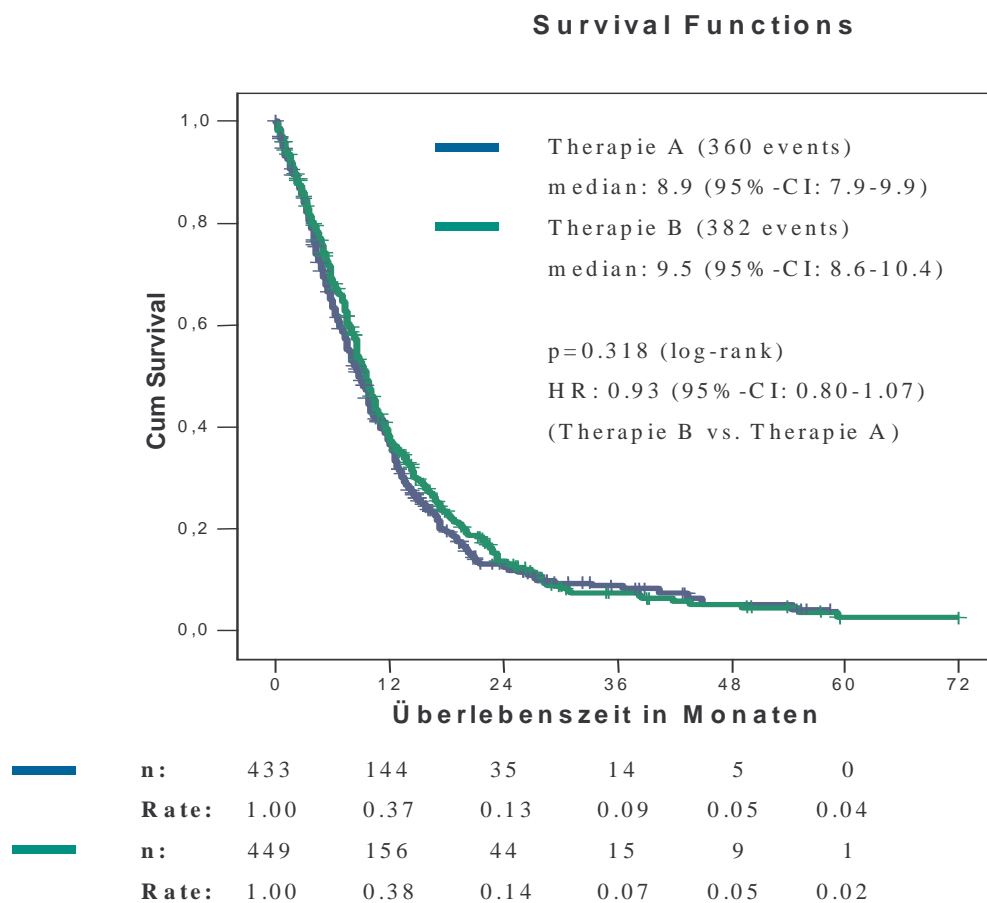


Abb.3: Kaplan-Meier-Überlebenskurven in Abhängigkeit vom Therapiearm

Hier zeigte sich ein identischer und nicht signifikant unterschiedlicher Kurvenverlauf in beiden Armen, so dass in Bezug auf das Gesamtüberleben keine Unterschiede zwischen Arm A und Arm B nachzuweisen waren. Die Anzahl der insgesamt verstorbenen Patienten betrug zum Auswertungszeitpunkt 742. Mit 360 verstorbenen Patienten im Arm A und 382 verstorbenen Patienten im Arm B war auch hier kein Unterschied festzustellen. Die mediane Überlebenszeit betrug 8,9 Monate im Arm A und 9,5 Monate im Arm B. Damit betrug die Hazard Ratio für B vs. A = 0,93 (95 % CI, 0,80 bis 1,07).

Von den 882 für das Überleben auswertbaren Patienten konnte die progressionsfreie Überlebenszeit ermittelt werden (Abb.4). Insgesamt wurden bei 629 Patienten Progressionen beobachtet, 310 im Arm A und 319 im Arm B. Die mediane Zeit bis zur Progression betrug 6,1 Monate im Arm A und 7,2 Monate im Arm B. Die Hazard Ratio für

B vs. A war 0,89 (95 % CI, 0,76 bis 1,04). Damit bestand auch hier kein signifikanter Unterschied.

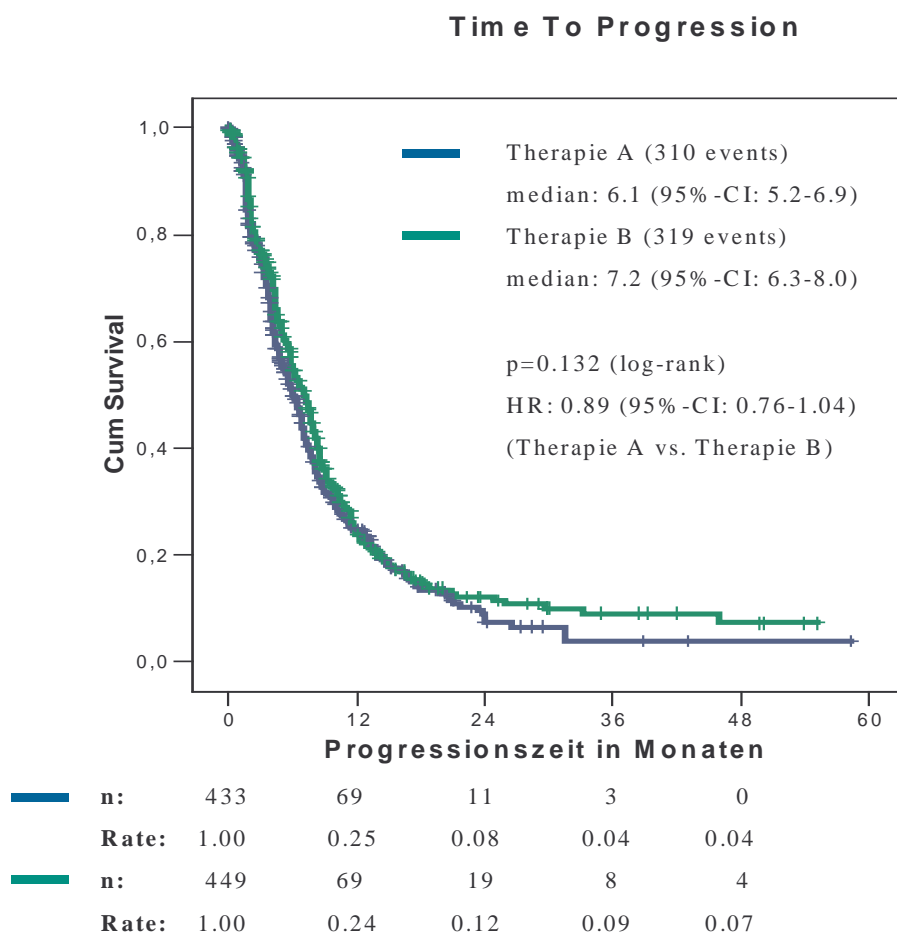


Abb.4: Kaplan-Meier-Kurve für das Progressionsfreie Überleben in Abhängigkeit vom Therapiearm

#### 4.1.5. Einflussfaktoren auf das Überleben

Es wurden verschiedene Parameter hinsichtlich ihres Einflusses auf das Überleben untersucht. Dabei wurden die Metastasenlokalisation erfasst. Hier zeigte sich zwischen beiden Therapiearmen kein signifikanter Unterschied. Im Therapiearm A hatten 257 Patienten (63,4 %) jeweils eine Metastasenlokalisation, im Arm B waren es 290 Patienten (64,6 %), (Tab. 13).



Tab.13: Metastasenlokalisationen

<b>Metastasenlokalisation</b>	<b>Arm A</b>	<b>Arm B</b>	<b>p-Wert</b>
Gehirn	2 0.5%	1 0.2%	0.618
Haut	7 1.6%	5 1.1%	0.522
Knochenmark	2 0.5%	1 0.2%	0.618
Leber	62 14.3%	53 11.8%	0.273
Lunge	139 32.0%	153 34.1%	0.518
Lymphknoten	41 9.4%	46 10.2%	0.691
Milz	2 0.5%	4 0.9%	0.687
Nebenniere	46 10.6%	51 11.4%	0.718
Pankreas	2 0.5%	3 0.7%	1.000
Peritoneum	1 0.2%	0 0.0%	0.492
Perikard	2 0.5%	4 0.9%	0.687
Pleura	10 2.3%	10 2.3%	0.939
Skelett	61 14.1%	68 15.1%	0.647
Sonstige	25 5.8%	28 6.2%	0.766

Zur Beurteilung des metastasenabhängigen Überlebens wurden die Patienten mit Metastasen in 8 Kategorien zusammengefasst.

Kategorie 1: keine Metastasen

Kategorie 2: nur Lebermetastasen

Kategorie 3: nur Lungenmetastasen

Kategorie 4: nur Lymphknotenmetastasen

Kategorie 5: nur Nebennierenmetastasen

Kategorie 6: nur Skelettmetastasen

Kategorie 7: sonstige Metastasen

Kategorie 8: mehrere Metastasenlokalisationen

Die metastasenabhängigen Überlebenskurven sind in Abb. 5 dargestellt.

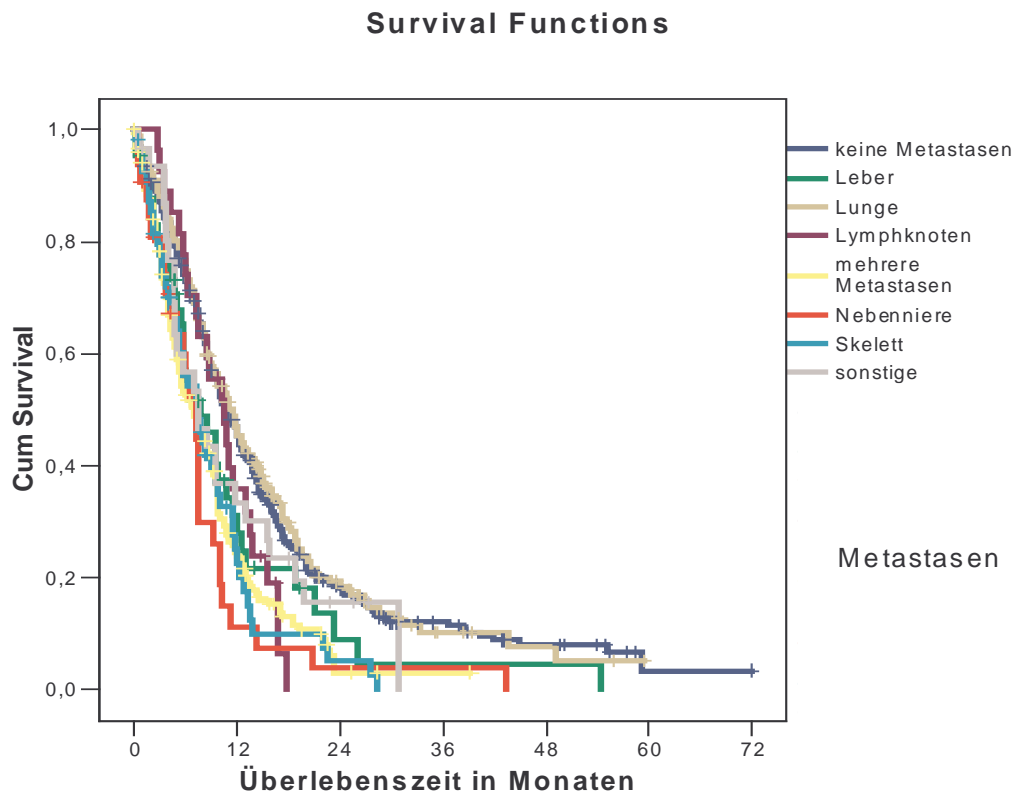


Abb.5: Metastasenabhängige Kaplan-Meier-Überlebenskurve

Zwischen den verschiedenen Metastasenkategorien zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede (Logrank-Test  $p < 0,001$ )

Die Einzelergebnisse sind in Tab. 14 dargestellt. Patienten mit Lungenmetastasen und peripheren Lymphknotenmetastasen hatten ein deutlich besseres Überleben als Patienten mit verschiedenen Metastasenlokalisationen, Leber-, Nebennieren- oder Skelettmetastasen. Das Überleben von Patienten, die keine Metastasen hatten, war vergleichbar mit dem von Patienten mit Lungen- oder peripheren Lymphknotenmetastasen.

Tab.14: Darstellung des metastasenabhängigen Überlebens entsprechend der Metastasen-kategorie

Metastasen	Tode	Überlebenszeit		Patienten unter Risiko zum Zeitpunkt					
		Median	95%-CI	0	12	24	36	48	60
Keine	286	10.6	(9.3-11.9)	317	139	44	20	10	1
Leber	34	7.7	(4.1-11.3)	42	9	2	1	1	0
Lunge	144	11.6	(9.6-13.5)	176	78	24	6	3	0
Lymphknoten	24	10.4	(7.3-13.5)	27	9	0	0	0	0
Nebenniere	28	7.2	(5.3-9.1)	32	3	1	1	0	0
Skelett	47	7.5	(5.2-9.9)	55	10	2	0	0	0
Sonstige	26	7.5	(3.9-11.2)	31	10	3	0	0	0
Mehrere Metastasen	171	6.9	(5.2-8.7)	202	42	3	1	0	0
Gesamt	742	9.2	(8.6-9.8)	882	300	79	29	14	1

Weiterhin wurde mittels logistischer Regression untersucht, welche Parameter einen Einfluss auf das Tumoransprechen haben. Für Patienten mit einer kompletten Remission, die mit insgesamt  $n = 17$  eine sehr kleine Gruppe darstellten, ergab sich kein Einflussfaktor mit statistischer Signifikanz. Für 484 Patienten, die entweder ein Stable Disease oder eine Progression bezüglich des Tumoransprechens aufwiesen, wurde die univariate logistische Regression errechnet, wobei ein erhöhtes Risiko bei diesen Patienten eine geringere Remissionswahrscheinlichkeit bedeutete (Tab. 15).

Tab.15: Univariate logistische Analyse mit Zielkriterium SD und PD

Variable	$\beta$	p-Wert	Exp( $\beta$ )	95%CI für exp( $\beta$ )
Therapie	0.227	0.119	0.80	(0.60-1.06)
Geschlecht	0.240	0.193	1.27	(0.89-1.83)
Alter	-0.020	<b>0.021</b>	0.98	(0.96-1.00)
BMI	-0.065	<b>0.001</b>	0.95	(0.91-0.98)
ECOG = 0		<b>0.004</b>		
ECOG = 1	0.199	0.272	1.22	(0.86-1.74)
ECOG = 2	1.287	0.001	3.62	(1.70-7.70)
T = T1		0.338		
T = T2	-0.304	0.401	0.74	(0.36-1.50)
T = T3	-0.240	0.530	0.79	(0.37-1.66)
T = T4	0.035	0.917	1.04	(0.53-2.02)
T = Tx	0.143	0.762	1.15	(0.46-2.92)
N = N0		0.046		
N = N1	-0.282	0.513	0.75	(0.32-1.76)
N = N2	-0.459	0.102	0.63	(0.37-1.09)
N = N3	-0.010	0.970	0.99	(0.58-1.68)
M	0.232	0.155	1.26	(0.92-1.74)
OP	0.224	0.350	1.23	(0.80-1.91)
Strahlentherapie	0.830	<b>0.005</b>	2.29	(1.29-4.09)
Histo = Plattenepithelkarzinom		<b>0.036</b>		
Histo = Adenokarzinom	0.408	0.010	1.50	(1.10-2.05)
Histo = großzelliges Karzinom	0.241	0.450	1.27	(0.68-2.38)

In der univariaten Analyse waren Alter, Bodymassindex, ECOG-Performance-Status, Lymphknotenstatus, Strahlentherapie sowie Histologie statistisch relevante Einflussfaktoren auf das Tumorsprechen. Mit zunehmendem Alter stieg die Remissionswahrscheinlichkeit, ebenso mit zunehmendem Bodymassindex. Die Remissionswahrscheinlichkeit sank bei steigendem ECOG-Performance-Status. Ein höherer Nodalstatus als N0 vermindert die Wahrscheinlichkeit einer Remission. Patienten mit einem Adenokarzinom bzw. einem großzelligem Karzinom hatten eine geringere Remissionswahrscheinlichkeit als Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom. In der multivariaten Analyse erwiesen sich Bodymassindex, Strahlentherapie, Histologie und Geschlecht als statistisch signifikante Parameter (Tab. 16).

Tab.16: Multivariates statistisches Modell mit Zielkriterium SD und PD

Variable	$\beta$	p-Wert	exp( $\beta$ )	95%CI für exp( $\beta$ )
Geschlecht	0.426	<b>0.042</b>	1.53	(1.02-2.31)
BMI	-0.044	<b>0.020</b>	0.96	(0.92-0.99)
Strahlentherapie	0.940	<b>0.006</b>	2.56	(1.31-5.01)
Histo = Plattenepithelkarzinom		<b>0.025</b>		
Histo = Adenokarzinom	0.466	0.007	1.59	(1.14-2.24)
Histo = großzelliges Karzinom	0.290	0.405	1.34	(0.68-2.64)

Die multivariate Analyse zeigte, dass Männer ein höheres Risiko für eine Tumorprogression (HR = 1,53) haben. Ein größerer Bodymassindex wirkte sich mit einer HR von 0,96 günstig auf die Tumorremission aus. Neben dem Einfluss auf die Remissionsrate wurden die Parameter Therapie, Geschlecht, Alter, Bodymassindex, ECOG-Performance-Status, TNM-Status, Operation, Strahlentherapie, Ansprechen und Histologie hinsichtlich ihres Einflusses auf das Überleben geprüft. In der univariaten Analyse waren dafür Bodymassindex, ECOG-Performance-Status, Metastasenstatus, Operation, Ansprechen und Histologie signifikante Einflussfaktoren (Tab. 17).

Tab.17: Univariates Coxmodell für das Überleben

Variable	$\beta$	p-Wert	exp( $\beta$ )	95%CI für exp( $\beta$ )
Therapie	-0.073	0.318	0.93	(0.80-1.07)
Geschlecht	0.180	0.055	1.20	(1.00-1.44)
Alter	-0.002	0.592	1.00	(0.99-1.01)
BMI	-0.047	< <b>0.001</b>	0.95	(0.93-0.97)
ECOG = 0		< <b>0.001</b>		
ECOG = 1	0.381	<0.001	1.46	(1.20-1.78)
ECOG = 2	0.980	<0.001	2.67	(1.93-3.67)
T = T1		0.080		
T = T2	0.226	0.219	1.25	(0.87-1.80)
T = T3	0.222	0.250	1.25	(0.86-1.82)
T = T4	0.378	0.028	1.46	(1.04-2.04)
T = Tx	0.105	0.668	1.11	(0.69-1.79)
N = N0		0.363		
N = N1	0.208	0.331	1.23	(0.81-1.87)
N = N2	0.227	0.098	1.26	(0.96-1.64)
N = N3	0.226	0.084	1.25	(0.97-1.62)
M	0.311	< <b>0.001</b>	1.36	(1.16-1.61)
OP	-0.286	<b>0.013</b>	0.75	(0.60-0.94)
Strahlentherapie	0.093	0.470	1.10	(0.85-1.41)
Ansprechen = CR		< <b>0.001</b>		
Ansprechen = PR	0.313	0.291	1.37	(0.77-2.45)
Ansprechen = NC	0.743	0.012	2.10	(1.17-3.76)
Ansprechen = PD	1.872	<0.001	6.50	(3.62-11.66)
Histo = Plattenepithelkarzinom		<b>0.041</b>		
Histo = Adenokarzinom	0.187	0.018	1.21	(1.03-1.41)
Histo = großzelliges Karzinom	0.235	0.142	1.27	(0.92-1.73)

Je höher der ECOG-Performancestatus eines Patienten war, umso größer war sein Mortalitätsrisiko. Dieses stieg ebenso beim Vorliegen von Fernmetastasen. Patienten mit einer kompletten Remission hatten ein geringeres Mortalitätsrisiko als Patienten mit einer partiellen Remission. Das Mortalitätsrisiko stieg ferner signifikant bei Patienten mit No change oder Progression der Erkrankung an. In Bezug auf die Histologie hatten Patienten mit einem Adeno- bzw. einem großzelligem Karzinom ein höheres Sterberisiko als Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom. In der multivariaten Analyse hatten die Variablen ECOG-Performancestatus, Lymphknotenstatus, Metastasenstatus und Ansprechen einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Überlebensrate (Tab. 18).

Tab.18: Multivariates Coxmodell für das Überleben

Variable	$\beta$	p-Wert	exp( $\beta$ )	95%CI für exp( $\beta$ )
<b>ECOG = 0</b>		<b>&lt;0.001</b>		
ECOG = 1	0.360	0.001	1.43	(1.16-1.77)
ECOG = 2	0.853	<0.001	2.35	(1.65-3.34)
<b>N = N0</b>		<b>0.007</b>		
N = N1	0.187	0.422	1.21	(0.76-1.90)
N = N2	0.496	0.001	1.64	(1.22-2.21)
N = N3	0.414	0.004	1.51	(1.14-2.01)
<b>M</b>	0.347	<b>&lt;0.001</b>	0.42	(1.18-1.69)
<b>Ansprechen = CR</b>		<b>&lt;0.001</b>		
Ansprechen = PR	0.176	0.556	1.19	(0.66-2.14)
Ansprechen = NC	0.655	0.028	1.93	(1.07-3.46)
Ansprechen = PD	1.803	<0.001	6.07	(3.37-10.93)

In den Abbildungen 6, 7, 8 und 9 sind die Kaplan-Meier-Kurven der statistisch signifikanten Einflussgrößen des multivariaten Modells dargestellt.

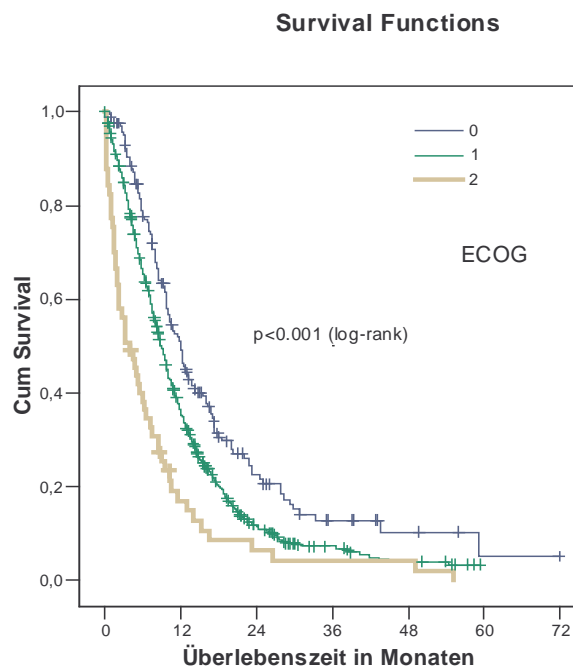


Abb.6: Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand

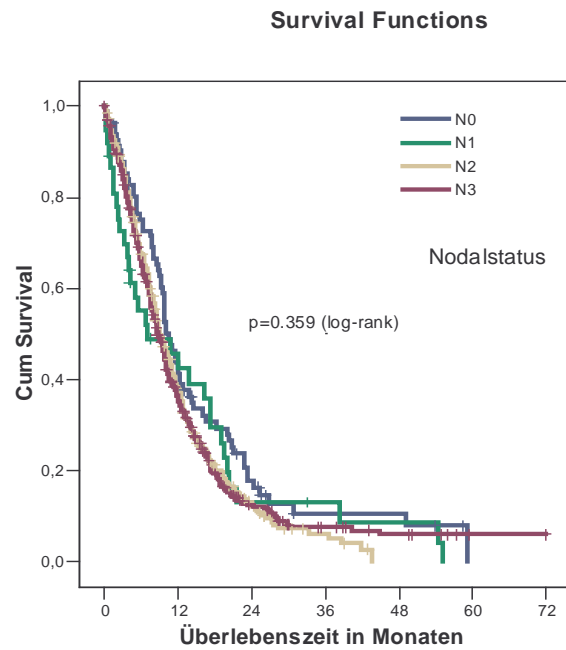


Abb.7: Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus

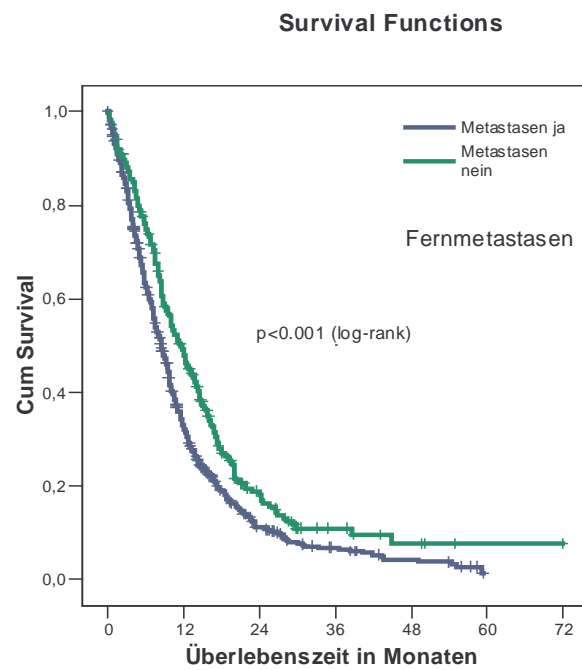


Abb.8: Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Anwesenheit von Metastasen



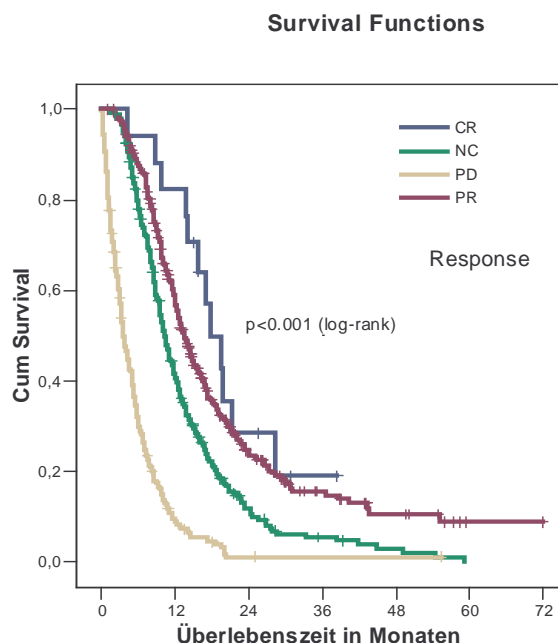


Abb.9: Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Ansprechen

#### 4.1.6. Therapieabhängige Einflussfaktoren nach Arm A und B getrennt

In Bezug auf Ansprechen, Alter und Stadium sollte geprüft werden, ob es zum Abweichen der Ergebnisse durch die Therapie bei unterschiedlicher Definition der jeweiligen Parameter gibt. Für die Kollektive CR und PR vs. NC und PD wurden die Kaplan-Meier-Kurven für den Faktor Therapie erstellt, um die Beziehung zwischen dem Ansprechen und der Überlebensrate zu untersuchen. Für die 312 Patienten des Kollektivs mit Ansprechen auf die Therapie unterschieden sich die beiden Kurven nicht signifikant ( $p = 0,068$ ). Das mediane Überleben betrug 12,6 Monate im Arm A und 15,6 Monate im Arm B. Die Hazard Ratio für Arm B vs. Arm A war 0,79 (95 % CI, 0,61 bis 1,02). Damit fand sich allerdings ein im Trend besseres Überleben bei den Patienten im Arm B, die auf eine Therapie angesprochen hatten. Bei den 444 Patienten mit einer Stable Disease oder Progression der Erkrankung betrug das mediane Überleben im Arm A 6,1 Monate und im Arm B 7,4 Monate. Die Hazard Ratio für B vs. A betrug 0,93 (95 % CI, 0,77 bis 1,12 (Abb. 10 und 11).

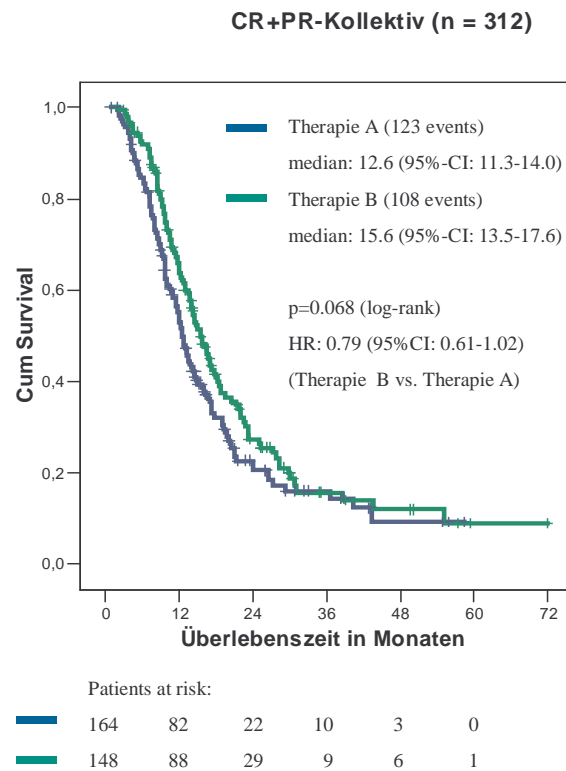


Abb.10: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für Patienten mit einer Remission in Abhängigkeit vom Therapiearm

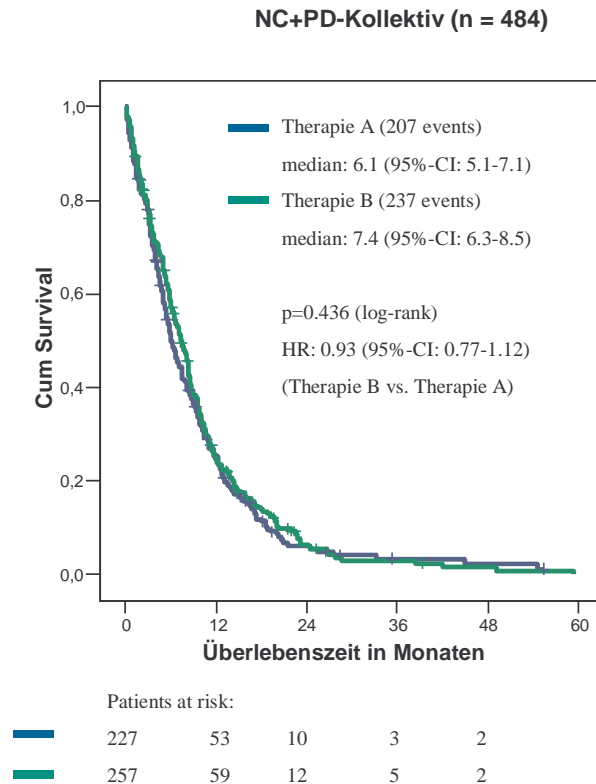


Abb.11: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für Patienten mit SD oder PD in Abhängigkeit vom Therapiearm

In Bezug auf das Alter wurden die Patienten in zwei Gruppen  $\leq 65$  Jahre und  $> 65$  Jahre eingeteilt.  $\leq 65$  Jahre waren 561 Patienten, von denen 267 im Arm A und 294 im Arm B behandelt wurden.  $> 65$  Jahre waren 322 Patienten. Von ihnen wurden 167 im Arm A und 155 im Arm B behandelt. Für diese beiden Untergruppen wurden jeweils Kaplan-Meier-Kurven, getrennt nach der Therapie, berechnet. Bei den Patienten, die  $\leq 65$  Jahre waren, ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiegruppen ( $p = 0,181$ ). Das mediane Überleben betrug 8,5 Monate im Arm A vs. 9,9 Monate im Arm B. Die Hazard Ratio für B vs. A ist 0,88 (95 % CI, 0,74 – 1,06), (Tab. 12. und 13).

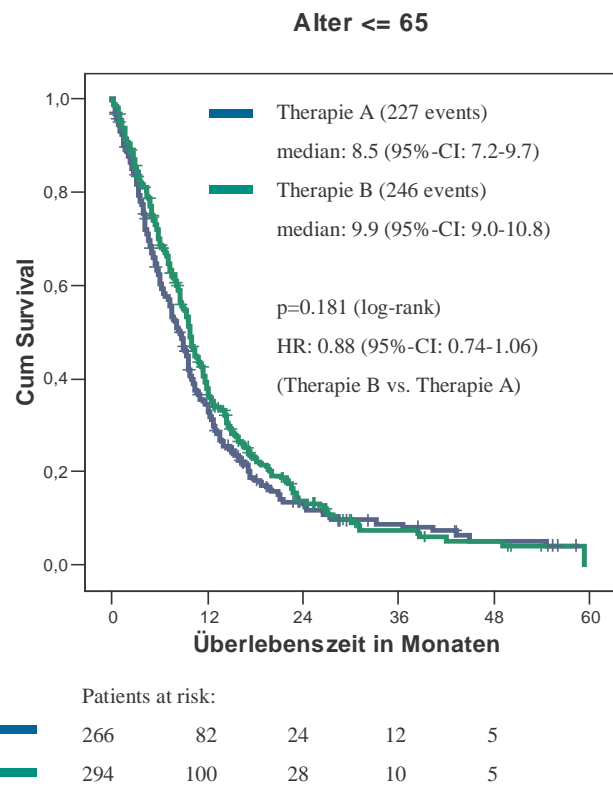


Abb.12: Kaplan-Meier-Kurve für Patienten unter 65 Jahre in Abhängigkeit vom Therapiearm

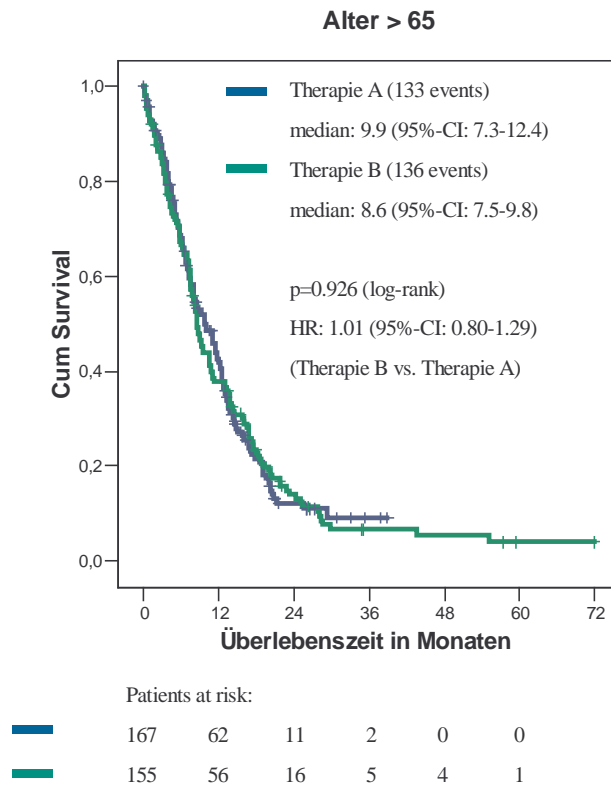


Abb.13: Kaplan-Meier-Kurve für Patienten über 65 Jahre in Abhängigkeit vom Therapiearm

Bezüglich des Alters zeigte sich ein geringer Trend zu einem besseren Überleben für die jüngeren Patienten mit der 3-wöchentlichen Behandlung. Für die älteren Patienten war kein Unterschied festzustellen. Für beide Gruppen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

In Bezug auf das Stadium wurden die Patienten in die beiden unteren Gruppen M0, keine Metastasen, d. h. Stadium IIIB und M1, Metastasen vorhanden d. h. Stadium IV eingeteilt. Von den 883 eingeschlossenen Patienten hatten 236 Patienten keine Fernmetastasen (M0) und 635 Patienten eine M1-Situation (Tab. 19).

Tab.19: Anzahl der Patienten in den Untergruppen M0 und M1

	Therapie A	Therapie B	gesamt
<b>M0</b>	118	118	236
<b>M1</b>	307	328	635
<b>keine Angabe</b>	9	3	12
<b>gesamt</b>	434	449	883

Für Patienten im Stadium IIIB lag ein absolut identisches Überleben in beiden Armen von im Median 11,8 Monaten im Arm A und 11,4 Monaten im Arm B vor. Bei Patienten mit Fernmetastasen (Stadium IV) war ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapiearmen festzustellen. Allerdings war bei diesen Patienten mit einem medianen Überleben von 7,7 Monaten im Arm A und 9,1 Monaten im Arm B ein gewisser Trend zugunsten der 3-wöchentlichen Therapie festzustellen (Abb. 14 und 15).

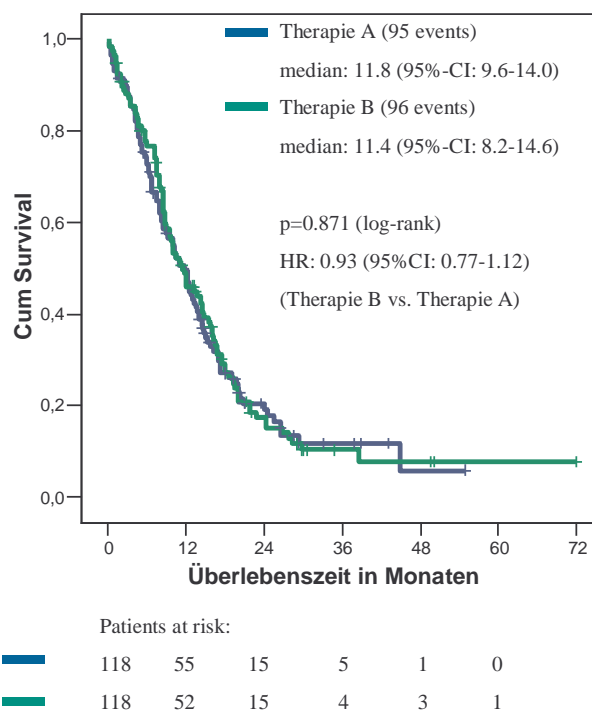


Abb.14: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für Patienten ohne Fernmetastasen im Stadium IIIB in Abhängigkeit vom Therapiearm

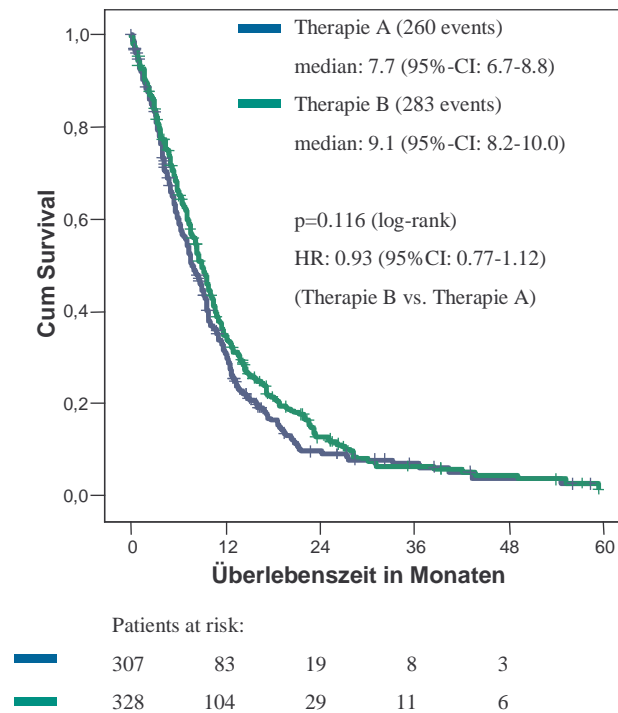


Abb.15: Kaplan-Meier-Kurven für Patienten mit Fernmetastasen (Stadium IV)

Zusammenfassend ließ sich feststellen, dass für Remissionsstatus, Alter und Stadium keine Unterschiede in Bezug auf die Therapie zu finden waren. Allerdings schienen die Patienten mit gutem Ansprechen im jüngeren Alter im Stadium IV von der 3-wöchentlichen Therapie tendenziell mehr zu profitieren.

#### 4.1.7. Toxizitätsbeurteilung

Für 883 Patienten, die mindestens einen Therapiezyklus erhalten hatten, wurden die Toxizitäten mit ihrem CTC-Grad ermittelt. In den Tabellen 20A und 20B ist der Vergleich der Grad 3/4-Toxizitäten in den Therapiearmen A und B dargestellt. Es zeigten sich signifikante Unterschiede in Bezug auf die nichthämatologischen Toxizitäten Diarrhoe, Hautreaktionen, Neurosensorik und Schmerzen.

Tab.20A: Nichthämatologische Toxizität der CTC-Grade 3 und 4

Nebenwirkung	Therapie A		Therapie B		p-Wert
<b>Alopezie</b>					
Grad 3	1	0.2%	1	0.2%	0.618
Grad 4	1	0.2%	0	0.0%	
<b>Anorexie</b>					
Grad 3	0	0.0%	1	0.2%	1.000
Grad 4	0	0.0%	0	0.0%	
<b>Arthralgien</b>					
Grad 3	0	0.0%	0	0.0%	0.492
Grad 4	1	0.2%	0	0.0%	
<b>Aszites</b>					
Grad 3	0	0.0%	0	0.0%	0.492
Grad 4	1	0.2%	0	0.0%	
<b>Blutungen</b>					
Grad 3	0	0.0%	0	0.0%	-
Grad 4	0	0.0%	0	0.0%	
<b>Diarrhoe</b>					
Grad 3	12	2.8%	3	0.7%	<b>0.005</b>
Grad 4	6	1.4%	2	0.4%	
<b>Dysphagie</b>					
Grad 3	0	0.0%	0	0.0%	1.000
Grad 4	0	0.0%	1	0.2%	
<b>Dyspnoe</b>					
Grad 3	5	1.2%	9	2.0%	0.535
Grad 4	3	0.7%	2	0.4%	
<b>Erbrechen</b>					
Grad 3	1	0.2%	3	0.7%	1.000
Grad 4	2	0.5%	0	0.0%	
<b>Fieber</b>					
Grad 3	0	0.0%	1	0.2%	1.000
Grad 4	0	0.0%	0	0.0%	
<b>Gewichtsverlust</b>					
Grad 3	0	0.0%	0	0.0%	-
Grad 4	0	0.0%	0	0.0%	
<b>Hämoptysen</b>					
Grad 3	1	0.2%	0	0.0%	0.492
Grad 4	0	0.0%	0	0.0%	
<b>Haut</b>					
Grad 3	10	2.3%	3	0.7%	<b>0.037</b>
Grad 4	2	0.5%	1	0.2%	
<b>Heiserkeit</b>					
Grad 3	0	0.0%	0	0.0%	-
Grad 4	0	0.0%	0	0.0%	



Tab.20B: Nichthämatologische Toxizität der CTC-Grade 3 und 4

Nebenwirkung	Therapie A		Therapie B		p-Wert
<b>Husten</b>					
Grad 3	1	0.2%	1	0.2%	1.000
Grad 4	0	0.0%	0	0.0%	
<b>Infektionen</b>					
Grad 3	24	5.5%	18	4.0%	0.469
Grad 4	1	0.2%	3	0.7%	
<b>Knochenschmerzen</b>					
Grad 3	0	0.0%	0	0.0%	-
Grad 4	0	0.0%	0	0.0%	
<b>Müdigkeit</b>					
Grad 3	0	0.0%	0	0.0%	-
Grad 4	0	0.0%	0	0.0%	
<b>Mukositis</b>					
Grad 3	0	0.0%	0	0.0%	-
Grad 4	0	0.0%	0	0.0%	
<b>Myalgien</b>					
Grad 3	1	0.2%	5	1.1%	0.218
Grad 4	0	0.0%	0	0.0%	
<b>Neuro_Bewusstsein</b>					
Grad 3	2	0.5%	2	0.4%	0.682
Grad 4	1	0.2%	0	0.0%	
<b>Neuro_Sensorik</b>					
Grad 3	19	4.4%	41	9.1%	<b>0.005</b>
Grad 4	0	0.0%	0	0.0%	
<b>Obstipation</b>					
Grad 3	4	0.9%	2	0.4%	0.444
Grad 4	0	0.0%	0	0.0%	
<b>Ototoxizität</b>					
Grad 3	0	0.0%	0	0.0%	-
Grad 4	0	0.0%	0	0.0%	
<b>Phlebitis</b>					
Grad 3	0	0.0%	0	0.0%	-
Grad 4	0	0.0%	0	0.0%	
<b>Schmerzen</b>					
Grad 3	19	4.4%	45	10.0%	<b>0.007</b>
Grad 4	5	1.2%	2	0.4%	
<b>Stomatitis</b>					
Grad 3	1	0.2%	1	0.2%	1.000
Grad 4	0	0.0%	0	0.0%	
<b>Übelkeit</b>					
Grad 3	14	3.2%	13	2.9%	0.776
Grad 4	0	0.0%	0	0.0%	

Besonders hervorzuheben ist die signifikante Reduktion der neurosensorischen Toxizität von 9,1 % im Arm B auf 4,4 % im Arm A und der Schmerzsymptomatik von 10 % im Arm B auf 4,4 % im Arm A.

Die hämatologische Toxizität aller CTC-Grade ist in Tabelle 21 zusammengefasst.

Tab.21: Hämatologische Toxizität

	Therapie A		Therapie B	
<b>Hämoglobin</b>				
Grad 0	163	9.1%	222	12.1%
Grad 1	112	62.3%	1159	63.2%
Grad 2	337	18.7%	281	15.3%
Grad 3	51	2.8%	45	2.5%
Grad 4	17	0.9%	11	0.6%
keine Angabe	111	6.2%	115	6.3%
<b>Thrombozyten</b>				
Grad 0	1652	91.7%	1576	86.0%
Grad 1	24	1.3%	68	3.7%
Grad 2	11	0.6%	50	2.7%
Grad 3	2	0.1%	18	1.0%
Grad 4	0	0.0%	6	0.0%
keine Angabe	112	6.2%	115	6.3%
<b>Leukozyten</b>				
Grad 0	989	54.9%	1576	63.7%
Grad 1	359	19.9%	68	14.8%
Grad 2	256	14.2%	50	10.7%
Grad 3	80	4.4%	18	4.6%
Grad 4	7	0.4%	6	0.0%
keine Angabe	110	6.1%	115	6.2%
<b>Neutropenie</b>				
Grad 0	933	51.8%	1167	54.1%
Grad 1	198	11.0%	272	7.3%
Grad 2	154	8.6%	196	6.3%
Grad 3	101	5.6%	84	6.7%
Grad 4	29	1.6%	0	2.7%
keine Angabe	386	21.4%	114	23.0%

Für die CTC-Grade 3 und 4 der unterschiedlichen Toxizitäten wurde das Signifikanzniveau beurteilt. Dabei konnte eine signifikante Zunahme der Thrombozytopenie Grad 3/4 von 0,5 % auf 2,5 % festgestellt werden (Tab. 22).

Tab.22: Hämatologische Toxizitäten der CTC-Grade 3 und 4

	Therapie A		Therapie B		p-Wert
<b>Hämoglobin</b>					
Grad 3	22	5.1	27	6.0	0.297
Grad 4	6	1.4	10	2.2	
<b>Thrombozyten</b>					
Grad 3	2	0.5	6	2.0	<b>0.002</b>
Grad 4	0	0.0	9	1.3	
<b>Leukozyten</b>					
Grad 3	49	11.3	49	10.9	0.448
Grad 4	6	1.4	0	0.0	
<b>Neutropenie</b>					
Grad 3	55	12.7	60	13.4	0.219
Grad 4	18	4.1	29	6.5	

Zusammenfassend konnte eingeschätzt werden, dass bezüglich hämatologischer und nichthämatologischer Toxizität insgesamt eine ausgesprochen gute Verträglichkeit in beiden Therapiearmen vorlag, wobei es auf Grund der Reduktion der Toxizitäten in Bezug auf Neuropathie, Schmerzsymptomatik und Thrombozytopenie Vorteile für die wöchentliche Therapie gab.

#### 4.1.8. Lebensqualität

Ein weiterer wichtiger Parameter zur Beurteilung einer Therapie ist die Lebensqualität. Von insgesamt 921 randomisierten Patienten lagen Informationen zur Lebensqualität von 343 Patienten vor. Mit Fortschreiten der Therapie war eine Abnahme der Lebensqualitätserfassung zu verzeichnen. Gründe dafür waren eine Verweigerung der Abgabe der Lebensqualitätsbögen, Studienabbruch oder Progression der Erkrankung.

Tab.23: Auswertbare Quality-of-Life-Bögen pro Erhebungszeitpunkt

Erhebungszeitpunkt	Therapie A	Therapie B	gesamt
1	158	177	335
2	125	152	277
3	97	116	213
4	80	91	171
5	50	64	114
6	43	56	99
7	39	39	78
8	13	2	15
<b>gesamt</b>	<b>605</b>	<b>697</b>	<b>1302</b>

Die Bögen wurden zu 8 verschiedenen Zeitpunkten ausgegeben. Der wesentliche Parameter war der Global-Health-Status, der in einem Score zwischen 0 und 100 zusammengefasst wird. Je höher der Wert eines Patienten, umso besser war seine Lebensqualität. Entsprechend der Therapiearme A und B ist der Global-Health-Status in Tab. 24 und Abb. 16 A und B dargestellt. Ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Lebensqualität zwischen beiden Therapiearmen war nicht zu finden.

Tab. 24: Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung der Lebensqualität sowie die Ergebnisse der Mann-Whitney-Tests

	Therapie A	Therapie B	p-Wert
1	55.22 $\pm$ 22.09	56.64 $\pm$ 19.89	0.665
2	58.33 $\pm$ 22.92	55.65 $\pm$ 24.01	0.332
3	58.68 $\pm$ 22.76	57.11 $\pm$ 22.56	0.586
4	60.42 $\pm$ 23.70	55.77 $\pm$ 23.66	0.155
5	57.17 $\pm$ 24.17	58.59 $\pm$ 25.67	0.572
6	57.36 $\pm$ 28.53	62.65 $\pm$ 21.32	0.680
7	55.13 $\pm$ 27.68	62.82 $\pm$ 23.17	0.255
8	50.00 $\pm$ 32.63	45.83 $\pm$ 29.46	0.933

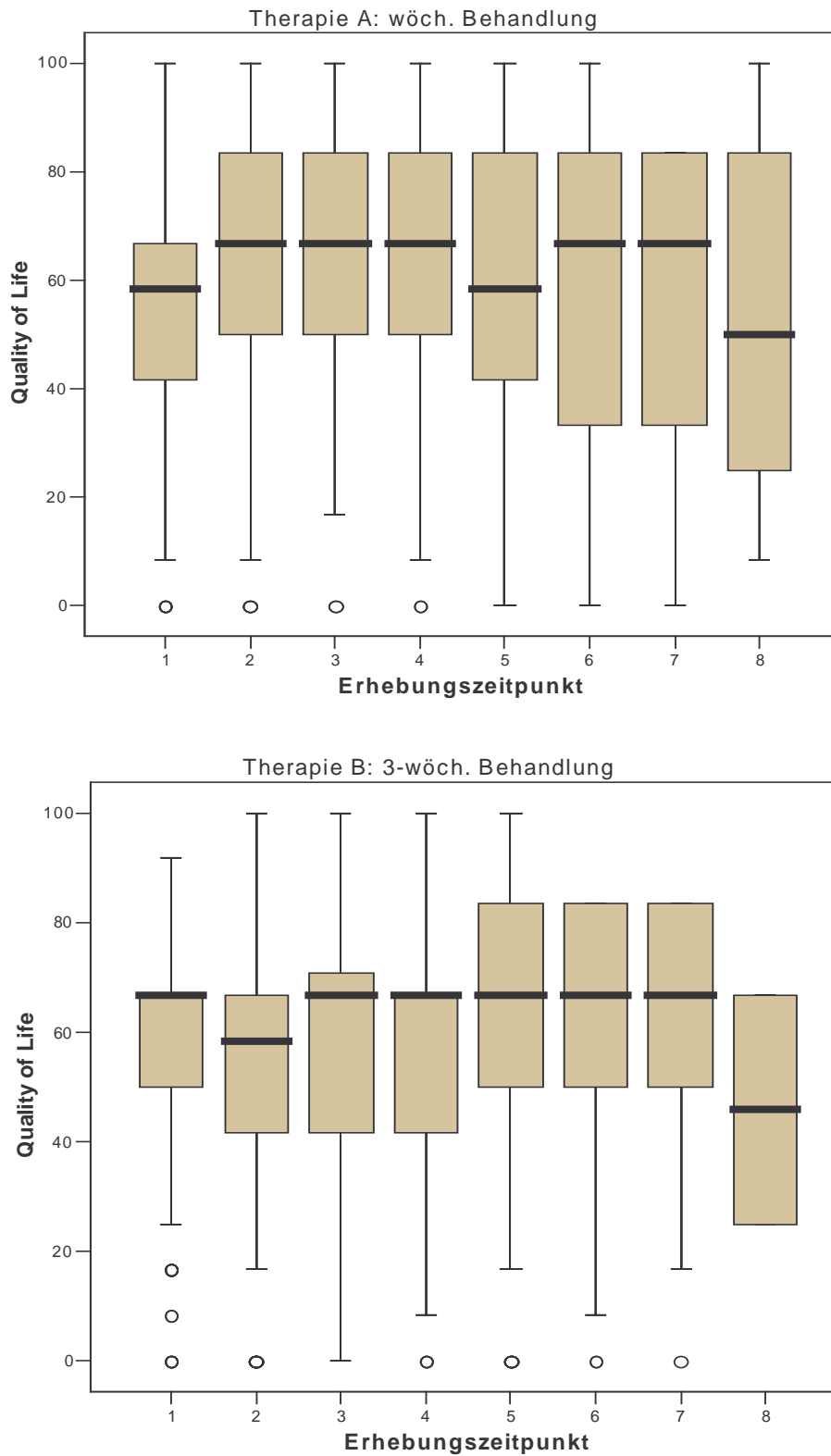


Abb.16 A und B: Verlauf der Lebensqualität zu den Erhebungszeitpunkten im Arm A und B

Verglich man die Veränderungen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten mit der ersten Erhebung, fand sich ein nicht signifikanter Trend zugunsten der wöchentlichen Behandlung (Tab. 25). Im Therapiearm B kam es in den ersten Wochen eher zu einer Abnahme, während im Therapiearm A keine Reduktion der Lebensqualität zu verzeichnen war.

Tab.25: Veränderung der Lebensqualität über die einzelnen Erhebungszeitpunkte

	Therapie A		Therapie B		p-Wert (Mann-Whitney)
	n	$\bar{x}$	n	$\bar{x}$	
<b>2</b>	123	1.42	147	-2.21	0.183
<b>3</b>	95	0.61	112	-1.26	0.385
<b>4</b>	79	3.80	89	-3.28	0.058
<b>5</b>	49	2.89	62	1.21	0.636
<b>6</b>	43	2.91	55	2.88	0.823
<b>7</b>	39	-0.21	39	0.21	0.976
<b>8</b>	13	3.21	2	-20.83	0.800

#### 4.1.9. Zusammenfassung der Ergebnisse

Aus den dargestellten Ergebnissen lässt sich schlussfolgern, dass zwischen den beiden möglichen Applikationsrhythmen, der wöchentlichen Gabe im Therapiearm A und der 3-wöchentlichen Applikation im Therapiearm B keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Remission, Überleben oder progressionsfreie Zeit bestehen.

Hinsichtlich einer Differenzierung nach Alter, Stadium oder Ansprechen ist ebenfalls kein Unterschied festzustellen. Damit sind beide Applikationsformen in ihrer Wirksamkeit vergleichbar. Im Toxizitätsprofil ergibt sich eine signifikante Reduktion der nichthämatologischen Toxizitäten Neuropathie und Schmerzsymptomatik, bei den hämatologischen Parametern eine signifikante Verringerung der Thrombozytopenierate. Dem gegenüber kam es zu einer signifikanten Zunahme von Diarrhoe und Hautveränderungen, wobei bei diesen Parametern mit einer hohen Reversibilität gerechnet werden darf, während eine solche bei der Neuropathie kritisch einzuschätzen ist und die Thrombozytopenie häufig zusätzliche Therapiemaßnahmen erfordert.

Die Reduktion der Toxizität spiegelt sich nicht in der Lebensqualität wider. Zwischen beiden Therapiearmen waren keine Unterschiede in der Lebensqualität festzustellen.

## 4.2. Randomisierte Phase-II-Studie mit Gemcitabine und Carboplatin

### 4.2.1. Patientenrekrutierung

Im Zeitraum zwischen Juli 2003 und Juli 2004 wurden 160 Patienten in die Studie eingeschlossen. Die teilnehmenden Zentren und die Anzahl eingeschlossener Patienten sind in Tabelle 26 dargestellt.

Tab.26: Teilnehmende Zentren und Zahl der eingeschlossenen Patienten

Zentrum	Patienten	Arm A	Arm B
Halle/Saale	16	8	8
Großhansdorf	64	32	32
Amberg	7	3	4
Berlin	2	1	1
Leipzig	16	8	8
Erfurt	6	3	3
Bad Berka	22	11	11
Nürnberg	4	2	2
Stade	2	1	1
Flensburg	3	2	1
Norderstedt	2	1	1
Rostock	4	2	2
Hamburg	2	1	1
Köln	2	1	1
Essen	8	4	4
	160	80	80

Von 160 eingeschlossenen Patienten waren 158 Patienten für die Studie auswertbar.

Zwei Patienten mussten wegen schwerer Protokollverletzungen von der Analyse ausgeschlossen werden. In den Arm A waren somit 80 Patienten und in Arm B 78 Patienten randomisiert worden.

#### 4.2.2. Patientencharakteristik

Charakteristika der 158 regulär in die Studie eingeschlossenen Patienten sind in Tab. 27 dargestellt.

Tab.27: Patientencharakteristika

<b>Kriterium</b>	<b>Charakteristik</b>	<b>Arm A</b>	<b>Arm B</b>
Alter (Median)		62,50	63,00
Geschlecht % (n)	Männlich	68,75 % (55)	76,92 % (60)
	Weiblich	31,25 % (25)	23,08 % (18)
Karnofsky-Index % (n)	100 %	23,75 % (19)	14,10 % (11)
	90 %	45,00 % (36)	57,69 % (45)
	80 %	22,50 % (18)	17,95 % (14)
	70 %	6,25 % (5)	6,41 % (5)
	60 %	2,50 % (2)	2,56 % (2)
	Nicht bekannt	-	1,28 % (1)
Histologie % (n)	Plattenepithelkarzinom	28,75 % (23)	47,44 % (37)
	Adenokarzinom	55,00 % (44)	34,62 % (27)
	Andere	13,75 % (11)	16,67 % (13)
	Nicht bekannt	2,50 % (2)	1,28 % (1)
Stadium % (n)	IIIB	27,50 % (22)	25,64 % (20)
	IV	72,50 % (58)	69,23 % (54)
	Nicht bekannt (MX)	-	5,13 % (4)



### 4.2.3. Remissionsbeurteilung

Das Ansprechen auf die Therapie ist in Tabelle 28 dargestellt. Im Arm A fand sich eine Remissionsrate von 45,6 %, im Arm B von 35,9 %. Der Unterschied war nicht signifikant. Der Anteil der Patienten, bei denen eine Krankheitsstabilisierung zu erreichen war, betrug im Arm A 24 % und im Arm B 42,3 %. Damit ergab sich eine Disease Control Rate für Arm A von 69,6 % und für Arm B mit der Dosisplittung von 78,2 %. Da die DCR der aussagekräftigere Marker für die Wirksamkeit einer Therapie ist, lag kein Wirksamkeitsunterschied zwischen den Armen A und Arm B vor.

Tab.28: Ansprechen nach Armen

<b>Ansprechen</b>	<b>Arm A</b>	<b>Arm B</b>
Partielle Remission	45,57 % (36)	35,90 % (28)
No Change	24,05 % (19)	42,31 % (33)
Progression	21,52 % (17)	14,10 % (11)
Nicht bekannt	8,86 % ( 7)	7,69 % ( 6)

### 4.2.4. Überlebensbeurteilung

Das mediane Überleben betrug im Arm A 9,8 Monate (95 % CI, 7,2 bis 12,4), im Arm B 8,9 Monate (95 % CI, 7,9 bis 11,2). Zwischen beiden Therapiearmen ergab sich kein signifikanter Unterschied. In der Kaplan-Meier-Überlebenskurve lässt sich das optisch nachvollziehen (Abb. 18).

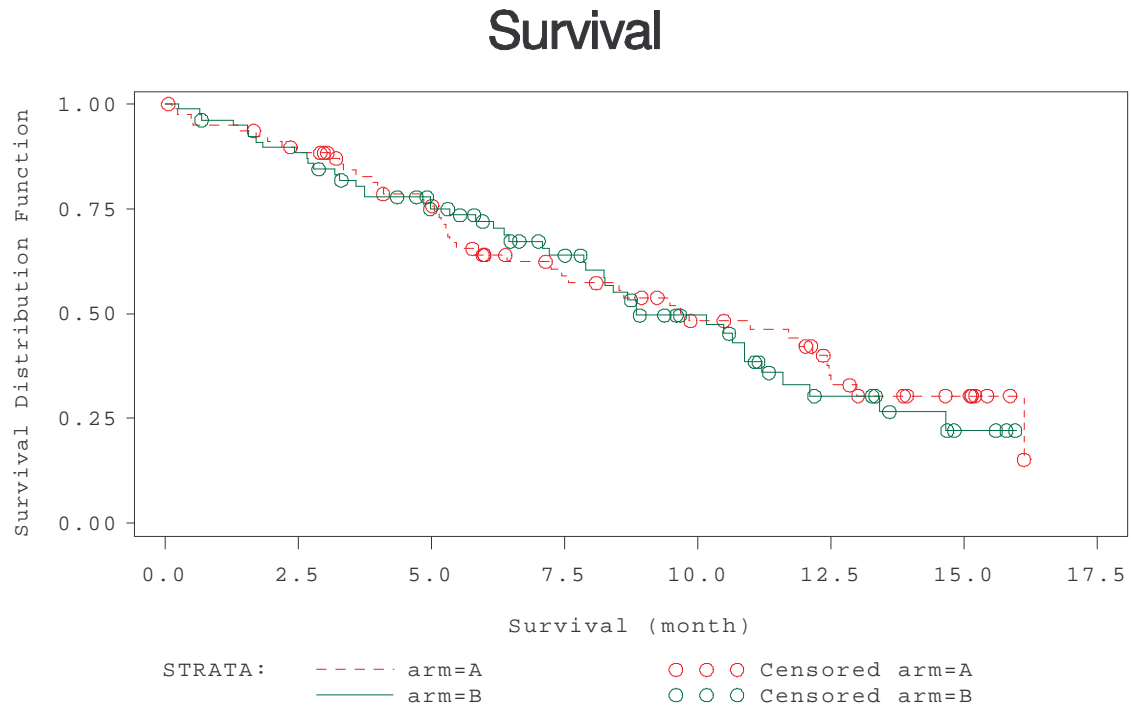


Abb.17: Überlebenskurve nach Therapiearmen getrennt (Arm A Standardapplikation/  
Arm B Splittingapplikation)

Auch im progressionsfreien Überleben war kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapiearmen festzustellen. Das mediane Überleben im Arm A betrug 5,7 Monate (95 % CI, 4,8 bis 7,9) und im Arm B 6,1 Monate (95 % CI, 5,3 bis 6,7) (Abb. 18).

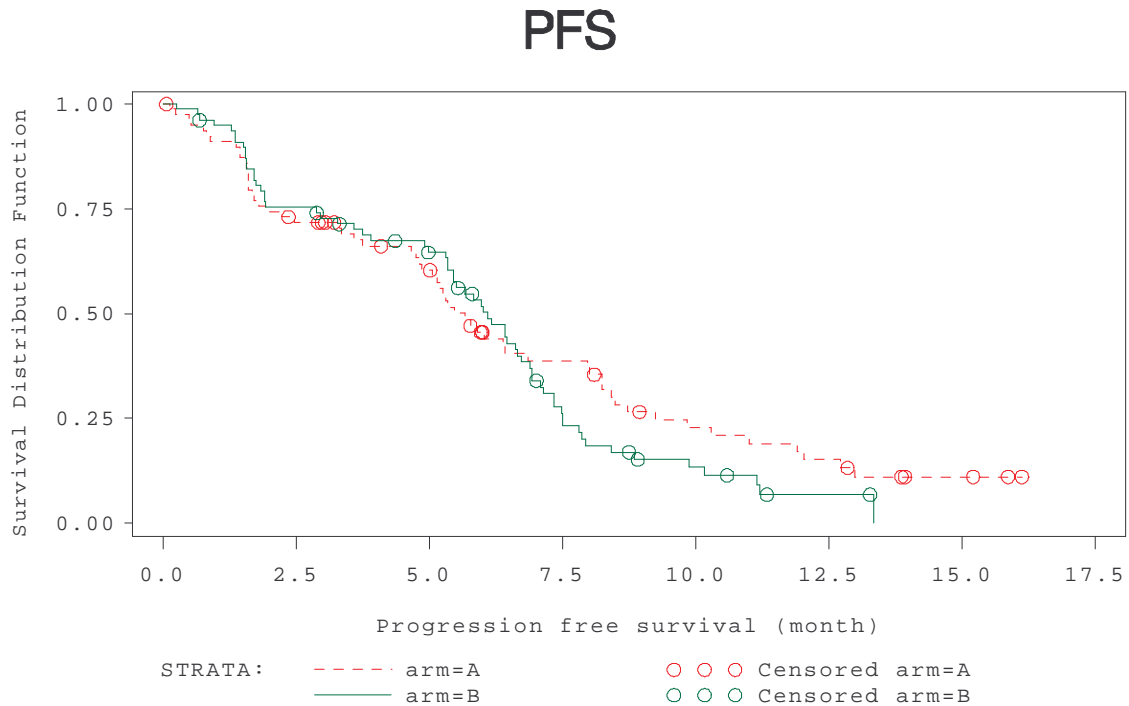


Abb.18: Kaplan-Meier-Kurve für das Progressionsfreie Überleben

#### 4.2.5. Dosismodifikationen

Ein Studienziel war die Beeinflussung der Zahl der Dosisreduktionen durch den Applikationsrhythmus. Im Arm B fand sich eine signifikant geringere Anzahl von Dosisreduktionen für Gemcitabine ( Tab. 27). In der intent-to-treat-Analyse ergab sich ein p-Wert von 0,003. Bei den auswertbaren Patienten war  $p < 0,026$ . Auch bezüglich der Carboplatindosis fand sich im Arm B eine signifikant geringere Anzahl von Dosisreduktionen pro Zyklus (Tab. 30). Die Anzahl von Dosisreduktionen war mit einem intent-to-treat p-Wert von 0,02 und einem per Protokoll  $p < 0,02$  signifikant.

Tab.28: Dosismodifikation von Gemcitabine pro durchgeführter Zyklen mit Statistik

Gemcitabine Dosisreduktion		Arm		Total
		A	B	
Zyklen	nein	179	201	380
%		69.92	80.72	
	ja	69	42	111
		26.95	16.87	
	n.b.	8	6	14
		3.13	2.41	
	<b>Total</b>	256	249	505

Analyse	Statistik	Wahrscheinlichkeit
Intention To Treat	Chi-Square	0,0031
Per Protocol	Chi-Square	0,0026

Tab.29: Dosismodifikation von Carboplatin pro durchgeführter Zyklen mit Statistik

Carboplatin Dosisreduktion		Arm		Total
		A	B	
Zyklen	nein	186	202	388
%		72.66	81.12	
	ja	59	40	99
		23.05	16.06	
	n.b.	11	7	18
		4.30	2.81	
	<b>Total</b>	256	249	505

Analyse	Statistik	Wahrscheinlichkeit
Intention To Treat	Chi-Square	0.024
Per Protocol	Chi-Square	0.019

#### 4.2.6. Toxizitätsbeurteilung

Ein wesentliches Therapieziel war die Beurteilung der hämatologischen Toxizität, da die Hypothese überprüft werden sollte, inwieweit eine gesplittete Carboplatindosis die bekannte hämatologische Toxizität des applizierten Regimes in Bezug auf Myelotoxizität insbesondere Thrombozytopenie verringern kann. Eine Auswertung erfolgte patientenbezogen und in Abhängigkeit applizierter Zyklen. Die Thrombozytopenierate konnte signifikant von 28,9 % im Arm A auf 15,3 % im Arm B reduziert werden ( $p < 0.001$ ).

Die signifikante Reduktion der Thrombozytopenierate war auch in der patientenabhängigen Analyse festzustellen. Während im Arm A bei 51,2 % der Patienten eine Thrombozytopenie Grad 3/4 auftrat, war im Arm B mit der gesplitteten Carboplatindosis nur in 34,6 % eine Grad 3/4-Thrombozytopenie zu beobachten. Der Unterschied in Bezug auf die Therapiezyklen war mit  $p = 0,0001$  hochsignifikant und in Bezug auf die Patienten mit  $p = 0,017$  ebenfalls signifikant (Tab. 30).

Tab.30: Zyklen- und patientenabhängige Thrombozytopenierate nach Therapiearmen getrennt mit Statistik

<b>Thrombozytopenie Grad 3/4</b>						
	<b>Zyklenabhängig</b>			<b>Patientenabhängig</b>		
<b>Häufigkeit %</b>	<b>Arm</b>		<b>Total</b>	<b>Arm</b>		<b>Total</b>
	<b>A</b>	<b>B</b>		<b>A</b>	<b>B</b>	
<b>Nein</b>	171 66.80	203 81.53	374	37 46.25	48 61.54	85
<b>Ja</b>	74 28.91	38 15.26	112	41 51.25	27 34.62	68
<b>n.b.</b>	11 4.30	8 3.21	19	2 2.50	3 3.85	5
<b>Total</b>	256	249	505	80	78	158

<b>Analyse</b>	<b>Statistik</b>	<b>Wahrscheinlichkeit</b>
Intention To Treat	Chi-Square	0.0001
Per Protocol	Chi-Square	0.0001

Hinsichtlich der Leukopenierate ließ sich ebenfalls eine Reduktion durch Splittung der Carboplatindosis erreichen, wobei diese sowohl bezogen auf die applizierten Zyklen als auch auf die behandelten Patienten nicht signifikant war (Tab. 31).

Tab.31: Leukopenierate Grad 3/4 pro Zyklus und Patienten mit Statistik

<b>Leukopenie Grad 3/4 pro Zyklus</b>			
<b>Häufigkeit</b>	<b>Arm</b>		<b>Total</b>
	<b>A</b>	<b>B</b>	
<b>%</b>			
<b>Nein</b>	202 78.91	204 81.93	406
<b>Ja</b>	44 17.19	36 14.46	80
<b>n.b.</b>	10 3.91	9 3.61	19
<b>Total</b>	256	249	505

<b>Leukopenie Grad 3/4 pro Patienten</b>			
<b>Häufigkeit</b>	<b>Arm</b>		<b>Total</b>
	<b>A</b>	<b>B</b>	
<b>%</b>			
<b>Nein</b>	48 60.00	54 69.23	102
<b>Ja</b>	30 37.50	21 26.92	51
<b>n.b.</b>	2 2.50	3 3.85	5
<b>Total</b>	80	78	158

<b>Analyse</b>	<b>Statistik</b>	<b>Wahrscheinlichkeit</b>
Intention To Treat	Chi-Square	0.20
Per Protocol	Chi-Square	0.19

Der p-Wert betrug bezogen auf die applizierten Zyklen  $p = 0,20$  und in Bezug auf die Anzahl der behandelten Patienten  $p = 0,075$ . Die gleichen Ergebnisse zeigten sich in Bezug auf die Granulozytopenie vom Schweregrad 3/4, die durch die gesplittete Carboplatindosis nicht beeinflusst werden konnte (Tab. 32).

Tab.32: Granulozytopenierate Grad 3/4 pro Zyklus und Patienten mit Statistik

<b>Granulozytopenie Grad 3/4 pro Zyklus</b>			
<b>Häufigkeit</b> %	<b>Arm</b>		<b>Total</b>
	<b>A</b>	<b>B</b>	
<b>Nein</b>	167 65.23	166 66.67	333
<b>Ja</b>	48 18.75	46 18.47	94
<b>n.b.</b>	41 16.02	37 14.86	78
<b>Total</b>	256	249	505

<b>Granulozytopenie Grad 3/4 pro Patienten</b>			
<b>Häufigkeit</b> %	<b>Arm</b>		<b>Total</b>
	<b>A</b>	<b>B</b>	
<b>Nein</b>	43 53.75	44 56.41	87
<b>Ja</b>	29 36.25	28 35.90	57
<b>n.b.</b>	8 10.00	6 7.69	14
<b>Total</b>	80	78	158

<b>Analyse</b>	<b>Statistik</b>	<b>Wahrscheinlichkeit</b>
Intention To Treat	Chi-Square	0.46
Per Protocol	Chi-Square	0.44

In Zusammenschau von Thrombozytopenie, Leukopenie und Granulozytopenie wurden die gesamthämatologische Toxizität der Schweregrade 3 und 4 pro Patient und Zyklus ausgewertet. Dabei zeigte sich in Bezug auf die Anzahl der applizierten Zyklen eine signifikante Reduktion der Grad 3/4-Toxizitäten ( $p = 0,0015$ ), wie in Tab.33 dargestellt.

Tab.33: Gesamthämatologische Toxizität Grad 3/4 pro Zyklus und Patienten mit Statistik

<b>Gesamthämatotoxizität Grad 3/4 pro Zyklus</b>			
<b>Häufigkeit</b> %	<b>Arm</b>		<b>Total</b>
	<b>A</b>	<b>B</b>	
<b>Nein</b>	132 51.56	164 65.86	296
<b>Ja</b>	114 44.53	79 31.73	193
<b>n.b.</b>	10 3.91	6 2.41	16
<b>Total</b>	256	249	505

<b>Gesamthämatotoxizität Grad 3/4 pro Patienten</b>			
<b>Häufigkeit</b> %	<b>Arm</b>		<b>Total</b>
	<b>A</b>	<b>B</b>	
<b>Nein</b>	26 32.50	32 41.03	58
<b>Ja</b>	52 65.00	43 55.13	95
<b>n.b.</b>	2 2.50	3 3.85	5
<b>Total</b>	80	78	158

<b>Analyse</b>	<b>Statistik</b>	<b>Wahrscheinlichkeit</b>
Intention To Treat	Chi-Square	0.11
Per Protocol	Chi-Square	0.10



In Bezug auf die Patientenzahl war ebenfalls eine Reduktion der Toxizitäten festzustellen, die allerdings nicht signifikant war. Insgesamt ließ sich feststellen, dass die Reduktion der hämatologischen Toxizität im Wesentlichen auf die Thrombozytopenierate zurückzuführen war.

In Bezug auf die nichthämatologischen Toxizitäten fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Armen A und B (Tab. 34, 35 und 36).

Tab.34: Nichthämatologische Toxizitäten über alle Therapiezyklen

<b>Nichthämatologische Toxizität</b>				
		<b>Arm</b>		<b>Total</b>
<b>CTC-Grad</b>	<b>Häufigkeit Anteil %</b>	<b>A</b>	<b>B</b>	
<b>0</b>		3 60.00 0.66	2 40.00 0.43	5
<b>1+2</b>		433 50.58 94.96	423 49.42 91.76	856
<b>3+4</b>		20 35.71 4.39	36 64.29 7.81	56
	<b>Total</b>	456	461	917

Tab.35: Nichthämatologische Toxizitäten der CTC-Grade Grad I/II

Toxizität	Häufigkeit		
	Arm		Total
	A	B	
Herzbeschwerden	4	3	7
Ohrbeschwerden	2	0	2
Augenbeschwerden	2	1	3
Gastrointestinale Störungen	88	102	190
Allgemeinsymptome	92	89	181
Immunstörungen	1	0	1
Infektionen	11	7	18
Intoxikation	0	4	4
Zusätzliche Diagnostik	21	24	45
Stoffwechselstörungen	20	23	43
Bindegewebsstörungen	29	23	52
Neurologische Störungen	32	32	64
Wesensveränderungen	8	10	18
Nierenfunktionsstörungen	8	6	14
Respiratorische Störungen	72	66	138
Hautveränderungen	38	32	70
Gefäßveränderungen	5	1	6
<b>Total</b>	<b>433</b>	<b>423</b>	<b>856</b>

Tab.36: Nichthämatologische Toxizitäten der CTC-Grade 3/4

Toxizität	Häufigkeit		
	Arm		Total
	A	B	
Gastrointestinale Störungen	3 (3.8%)	4 (5.1%)	7
Allgemeinsymptome	4 (5.0%)	5 (6.4%)	9
Infektionen	0 (0.0%)	2 (2.6%)	2
Intoxikation	0 (0.0%)	4 (5.1%)	4
Zusätzliche Diagnostik	2 (2.6%)	2 (2.6%)	4
Stoffwechselstörungen	1 (1.3%)	2 (2.6%)	3
Bindegewebsstörungen	1 (1.3%)	6 (7.8%)	7
Störungen von reprodukt. System und Brust	0 (0.0%)	2 (2.6%)	2
Neubildungen (benigne, maligne)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	1
Neurologische Störungen	0 (0.0%)	2 (2.6%)	2
Nierenfunktionsstörungen	8 (10.4%)	6 (7.8%)	14
Respiratorische Störungen	0 (0.0%)	2 (2.6%)	2
Hautveränderungen	1 (1.3%)	1 (1.3%)	2
Gefäßveränderungen	1 (1.3%)	2 (2.6%)	3
<b>Total</b>	433	423	856

Im Arm B zeigte sich eine geringe Erhöhung an nichthämatologischen Toxizitäten, wobei die Therapie insgesamt als sehr verträglich eingeschätzt werden konnte. In Bezug auf die Zyklenzahl ergab sich eine sehr niedrige Rate an Grad 3/4-Toxizitäten.

#### **4.2.7. Zusammenfassende Beurteilung**

Die Ergebnisse zeigten vergleichbare Remissions- und Überlebensraten in beiden Therapiearmen. Hinsichtlich des primären Studienziels, der Senkung der Thrombozytopenierate und der Rate der hämatologischen Toxizitäten insgesamt, konnte ein signifikanter Vorteil für die Dosisplittung von Carboplatin nachgewiesen werden. In Bezug auf die nichthämatologischen Toxizitäten war kein Unterschied zwischen beiden Therapiearmen zu finden.

Insgesamt gelang der Nachweis, dass durch Dosisplittung von Carboplatin bei gleicher Wirksamkeit eine signifikante Verbesserung der Toxizität erreicht werden kann.

### **4.3. Randomisierte Phase-III-Studie mit Docetaxel**

#### **4.3.1. Patientenrekrutierung**

Im Zeitraum von April 2000 bis September 2003 wurden 215 Patienten in die Studie eingeschlossen.

Die Aufstellung der teilnehmenden Zentren und die Zahl der eingeschlossenen Patienten sind in Tab.37 dargestellt.

Tab.37: Teilnehmende Zentren

Zentrum	Studienarzt	Patient
KH Martha-Maria Halle-Dölau	Schütte	72
Lungenklinik Heckeshorn	Serke	45
Johanniter-KH Oberhausen	Hans	17
Klinikum Chemnitz	Lorenz	12
Lungenklinik Lostau	Guschall	11
KH Mönchengladbach	Kohl	9
Klinikum Cottbus	Schweisfurth	6
Klinikum St. Marien, Amberg	Fischer v. Weikersthal	6
Klinikum Wuppertal	Schmalz	6
Praxis Erkelenz	Zwadlo	4
Johanniter-KH Duisburg	Lange	4
FSU Jena	Reißig	4
Rangauklinik Ansbach	Siering	3
Fachkrankenhaus Coswig	Herbig	3
MLU Halle-Wittenberg	Wollschläger	2
Praxis Aschaffenburg	Welslau	2
St. Johannes Hospital Duisburg	Schroeder	2
Klinikum Bergmannsheil, Bochum	Schürmann	1
Klinikum Fürth	Steinheimer	1
Praxis Egert, Werdau	Egert	1
Klinikum Schwerin	Bülow	1
St. Franziskus Hospital, Münster	Bremer	1
KH Bremerhaven	Hofste	1
St. Elisabeth KH, Frankfurt	Bargon	1
Klinikum Villingen	Krings	1
Praxis Frechen	Breuer	1
Praxis Bad Soden	Seipelt	1

Von den 215 eingeschlossenen Patienten waren 208 Patienten für die Studie auswertbar. Bei 7 Patienten wurde keine Therapie appliziert. 2 Patienten verstarben vor Therapiebeginn, 3 Patienten waren auf eigenen Wunsch aus der Studie wieder ausgeschieden und 2 Patienten erfüllten die Ein- und Ausschlusskriterien nicht.

Damit wurde die vorausberechnete Patientenzahl von 208 Patienten erreicht, wobei 103 Patienten in Arm A mit 3-wöchentlicher Therapie und 104 Patienten in Arm B mit wöchentlicher Therapie randomisiert worden waren.

### 4.3.2. Patientencharakteristik

Die Patientencharakteristika aller eingeschlossenen Patienten, sind in Tab.37 dargestellt. Zwischen beiden Armen bestanden keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die prätherapeutische Patientencharakteristik.

Tab.38: Patientencharakteristik nach Therapiearm

Patientencharakteristik		Arm A (n=103)	Arm B (n=105)
Medianes Alter [range]		63 [42–80]	63 [41–78]
Geschlecht, n (%)	männlich	76 (73.8)	77 (73.3)
	weiblich	27 (26.2)	28 (26.7)
ECOG PS, n (%)	0	34 (33.0)	34 (32.4)
	1	55 (53.4)	56 (53.3)
	2	12 (11.7)	11 (10.5)
	n.b.	2 (1.9)	4 (3.8)
Histologischer Typ, n (%)	Plattenepithelkarzinom	42 (40.8)	40 (38.1)
	Adenokarzinom	31 (30.1)	47 (44.8)
	Großzelliges Karzinom	9 (8.7)	4 (3.8)
	Andere	21 (20.4)	14 (13.3)
Paclitaxel Vortherapie (%)	Ja	24 (23.3)	27 (25.7)
	Nein	79 (76.7)	78 (74.3)
Progressionsfreies Intervall nach Erstlinientherapie, n (%)	≤3 Monate	60 (58.3)	58 (55.2)
	>3 Monate	43 (41.7)	47 (44.8)

### 4.3.3. Remissionsbeurteilung

Von den 108 auswertbaren Patienten hatten in beiden Therapiearmen jeweils zwei Patienten eine komplette Remission. Die Overall-Response-Rate betrug bei 3-

wöchentlicher Therapie 12,6 % (13 Patienten), in der wöchentlichen Therapie 10,5 % (11 Patienten). Stable Disease war mit 39 Patienten im 3-wöchentlichen Arm und 35 Patienten im wöchentlichen Arm ebenfalls vergleichbar, genauso wie Patienten mit einer Progression der Erkrankung mit 46 im 3-wöchentlichen und 48 im wöchentlichen Arm. Bei jeweils 2 Patienten in beiden Therapiearmen trat vor der Therapie ein früher Tod auf.

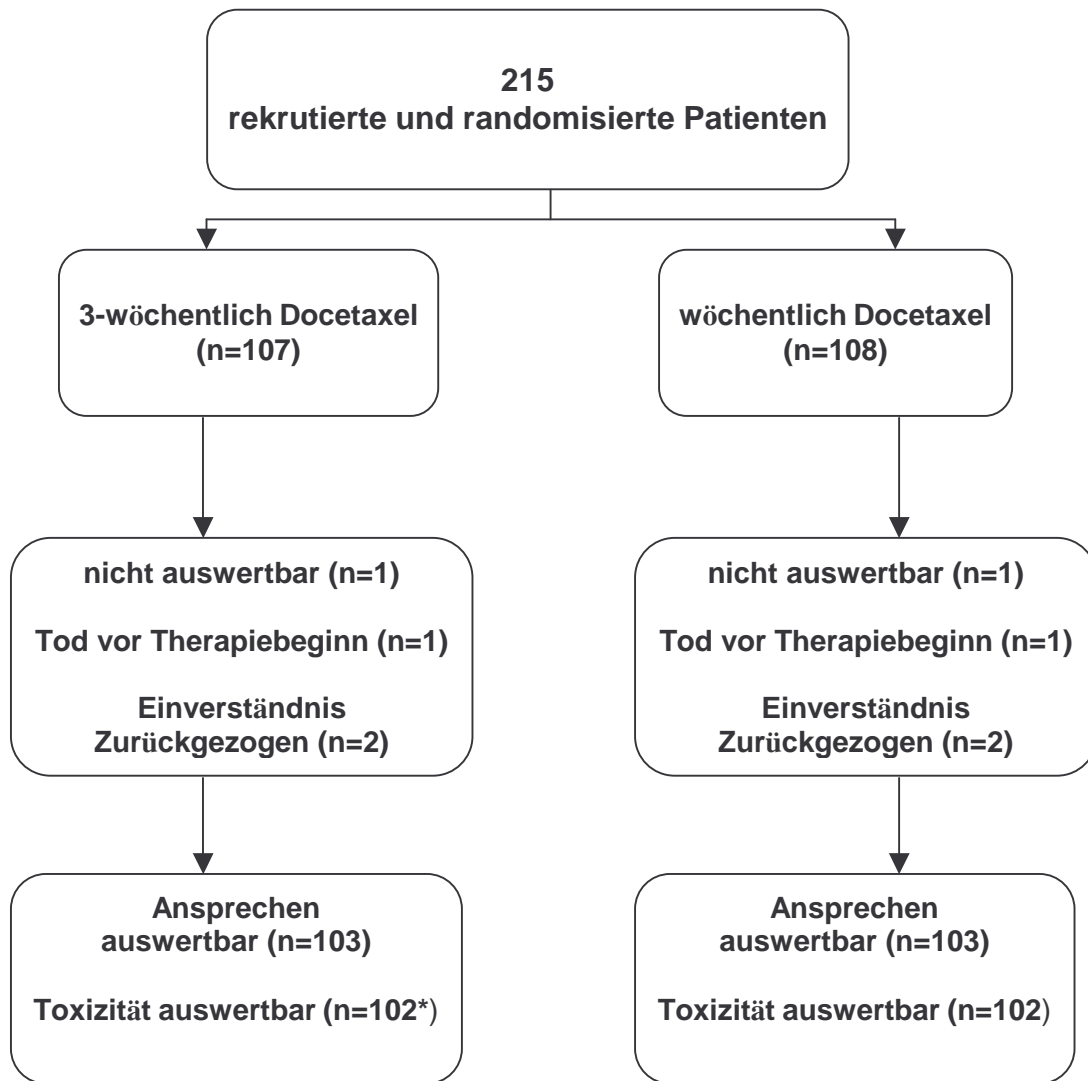
Im Arm A waren 3 Patienten nicht auswertbar, im Arm B waren 9 Patienten in Bezug auf die Remissionsrate nicht auswertbar. Gründe dafür waren Ausscheiden durch Tod und Fehlen von Evaluierungsdaten.

Tab.39: Ansprechen nach Therapiearm A und B

	<b>Arm A</b> <b>3-wöchentlich Docetaxel</b> <b>(n=103)</b> Anzahl(%)	<b>Arm B</b> <b>wöchentlich Docetaxel</b> <b>(n=105)</b> Anzahl(%)
<b>Komplette Remission</b>	2 (1.9)	2 (1.9)
<b>Partielle Remission</b>	11 (10.7)	9 (8.6)
<b>Overall Response Rate</b>	13 (12.6)	11 (10.5)
<b>Stable Disease</b>	39 (37.9)	35 (33.3)
<b>Progressive Disease</b>	46 (44.7)	48 (45.7)
<b>Früher Tod</b>	2 (1.9)	2 (1.9)
<b>nicht evaluierbar</b>	3 (2.9)	9 (8.6)

#### 4.3.4. Überlebensbeurteilung

Für die Beurteilung des Überlebens waren 208 Patienten auswertbar, 103 Patienten im 3-wöchentlichen Arm und 105 im wöchentlichen Arm (Abb. 19).



\* Toxizitätsdaten für einen Patienten nicht verfügbar

Abb.19: Darstellung rekrutierter und auswertbarer Patienten

Die mediane Zeit bis zur Progression betrug im 3-wöchentlichen Arm 3,4 Monate vs. 3,3 Monate im wöchentlichen Arm. Damit bestand zwischen beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied. Das Gesamtüberleben zeigte mit einem medianen Überleben von 6,3 Monaten (95% CI 4,68 bis 7,89 Monate) in der 3-wöchentlichen Behandlungsgruppe und einem medianen Überleben von 9,2 Monaten (95% CI 5,83 bis 12,59 Monate) in Arm B einen Trend zugunsten der wöchentlichen Therapie, der mit einem p-Wert von 0,07 allerdings nicht statistisch signifikant war. Die



Einjahresüberlebensrate betrug 26,9 % im 3-wöchentlichen Arm und 39,5 % im wöchentlichen Arm. Dieser Unterschied war ebenfalls nicht signifikant.

Insgesamt war das Überleben länger bei Patienten, bei denen ein Rezidiv später als 3 Monate nach Abschluss der First-line Therapie gegenüber den Patienten, bei denen die Progression innerhalb von 3 Monaten auftrat. Dieser Unterschied war mit  $p = 0,04$  statistisch signifikant. In den Subgruppen, abhängig von den Therapiearmen, gab es keine statistische Differenz in Bezug auf das Überleben, obwohl bei den Patienten, die innerhalb von 3 Monaten progredient wurden, ein statistisch nicht signifikanter Trend zugunsten der wöchentlichen Therapie im Vergleich zur 3-wöchentlichen Therapie zu finden war.

Das mediane Überleben mit der 3-wöchentlichen Therapie betrug 5,5 Monate mit einem 95% CI von 4,7 bis 6,3 vs. 7,3 Monate mit der wöchentlichen Therapie mit einem 95 % CI von 4,1 bis 10,6 (Abb. 20).

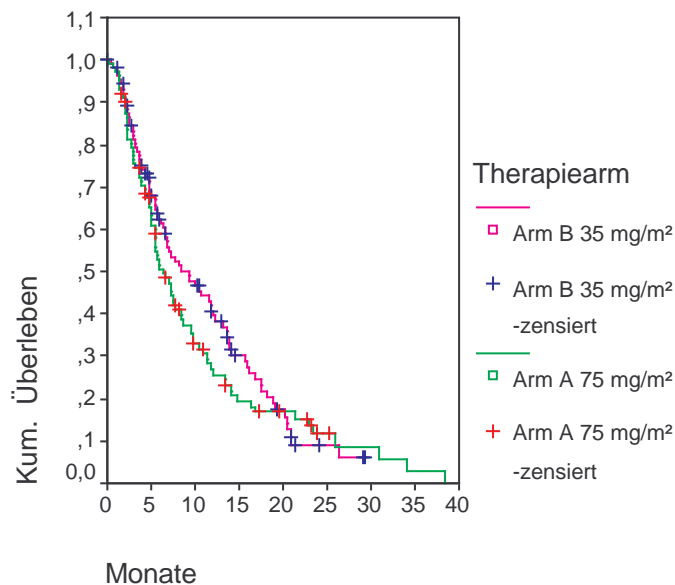


Abb.20: Überlebenskurve für alle Patienten nach Arm A und B getrennt

Eine Vortherapie mit dem anderen für das NSCLC zugelassenen Taxan Paclitaxel beeinflusst das Ergebnis einer Second-line Therapie mit Docetaxel nicht. Das mediane Überleben bei den Patienten, die zuvor Paclitaxel erhalten hatten, betrug 8,3 Monate (95 %

CI 5,9 bis 10,7 Monate) gegenüber 7,0 Monate (95 % CI von 5,2 bis 8,8 Monate) bei den Patienten, die kein Paclitaxel erhalten hatten (Abb. 21).

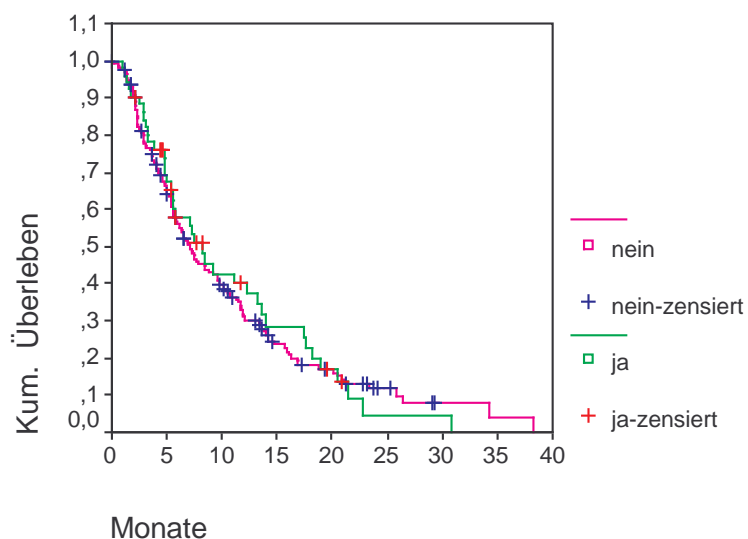


Abb.21: Überlebenskurven in Abhängigkeit einer Paclitaxelvorthherapie aller Patienten unabhängig vom Behandlungsarm

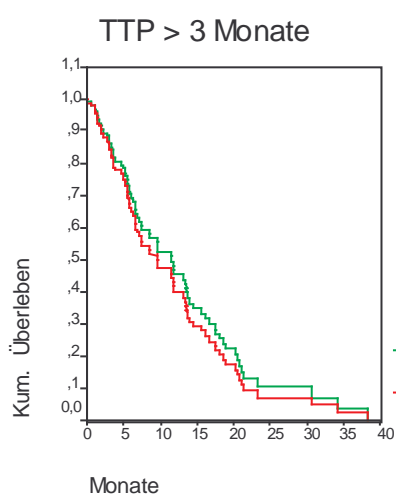


Abb. 22: Überlebenskurven bei Rezidivzeit >3 Monate nach Erstlinientherapie nach Armen getrennt

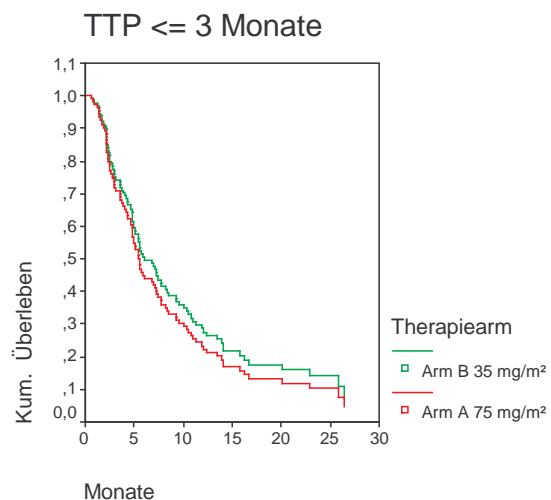


Abb.23: Überlebenskurven bei Rezidivzeit ≤3 Monate nach Erstlinientherapie nach Armen getrennt

In den Abb. 22 und 23 ist das Stratifizierungskriterium Rezidivzeit nach Erstlinientherapie von weniger oder mehr als drei Monaten, nach Armen getrennt, dargestellt. Hier zeigt sich kein signifikanter Unterschied im Überleben. In beiden Kurven ist aber erkennbar, dass die wöchentliche Therapie keinen Nachteil gegenüber der 3-wöchentlichen Therapie aufweist, sondern im Trend bei den Patienten, die früh rezidivieren, eher etwas günstiger ausfällt. Allerdings sind diese Unterschiede nur marginal.

#### **4.3.5. Einflussfaktoren auf das Überleben**

In der multivariaten Analyse wurden Geschlecht, Zentrum, TNM-Status, Paclitaxel-Vortherapie, Histologie, Allgemeinzustand und Applikationsrhythmus hinsichtlich des Überlebens untersucht (Tab.40). Dabei zeigte sich im Gesamtkollektiv ein signifikant günstigeres Überleben für Frauen, für Patienten mit einem N0-Status vs. Patienten mit N2- oder N3-Status sowie für Patienten, die einen günstigen ECOG-Performance-Status aufwiesen. Die wöchentliche gegenüber der 3-wöchentlichen Therapie ergab in der multivariaten Analyse keine signifikanten Unterschiede.

Tab.40: Multivariate Analyse der einzelnen Faktoren in Bezug auf das Überleben

Merkmal	p-Wert	HR
Zentrum	0,416	
Geschlecht ♂→♀	0,009	1,92
T-Stadium	0,889	2,38
N0→N1	0,064	2,28
N0→N2	0,014	2,40
N0→N3	0,009	1,41
M1→M0	0,195	
Taxolgabe	0,826	
Histologie	0,667	
ECOG 1→0	0,027	1,63
ECOG 2→0	<0,0001	3,53
Therapie 3-wöch.→ wöch.	0,252	1,24

#### 4.3.6. Toxizitätsbeurteilung

Für insgesamt 107 der 108 Patienten war eine Toxizitätsbeurteilung möglich. Im 3-wöchentlichen Therapiearm waren von einem Patienten keine Aussagen zur Toxizität evaluierbar, da ein früher Tod nach der ersten Therapie eingetreten war. In Bezug auf die hämatologische Toxizitäten ergab sich mit der wöchentlichen Applikationsform eine signifikante Reduktion der Anämierate von 5,9 % auf 1,0 % der Patienten ( $p < 0,05$ ). Hinsichtlich der Leukopenierate war eine Reduktion der Grad 3/4-Toxizität von 27,5 % auf 1,0 % nachweisbar, die mit einem p-Wert von 0,001 als hoch signifikant einzuschätzen ist. Auch die Neutropenierate war mit 20,6 % im 3-wöchentlichen Arm vs. 4,8 % im wöchentlichen Arm mit 0,01 signifikant niedriger. In Bezug auf die nichthämatologischen Toxizitäten fanden sich keine Unterschiede. Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen, Lungenveränderungen, Nagelveränderungen, neurologische Veränderungen waren vergleichbar.

Tab.41: Grad 3/4-Toxizitäten bei 5% der Patienten in jedem Arm

<b>Toxizität</b>	<b>Arm A (n=102) Anzahl(%)</b>	<b>Arm B (n=105) Anzahl(%)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Hämatologische</b>			
Anämie	6 (5.9)	1 (1.0)	0,05
Leukopenie	28 (27.5)	1 (1.0)	< 0,0001
Infektion	3 (2.9)	3 (2.9)	
Neutropenie	21 (20.6)	5 (4.8)	0,001
Febrile Neutropenie	2 (2.0)	1 (1.0)	
<b>Nichthämatologische</b>			
Übelkeit/Erbrechen	5 (4.9)	7 (6.7)	
Schmerzen	12 (11.8)	9 (8.6)	
Lungenveränderungen	10 (9.8)	4 (3.8)	
Alopezie	23 (22.5)	12 (11.4)	0,05
Nagelveränderungen	4 (3.9)	8 (7.6)	

#### 4.3.7. Lebensqualität

Eine Lebensqualitätsanalyse wurde in beiden Therapiearmen durchgeführt. Dabei ergaben sich zwischen den beiden Therapiearmen keine signifikanten Unterschiede (Tab.42).

Wenngleich die Lebensqualitätsangaben vor und nach Therapie keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Armen zeigten, ist im Verlauf der globalen Lebensqualität im Arm A ein Trend zur Stabilisierung erkennbar, während im Arm B die Lebensqualität tendenziell eher abnimmt (Abb.24).

Tab.42: Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung der Lebensqualitätsscores vor sowie zum Abschluß der Therapie

<b>vor Therapie</b>	<b>Arm A</b>	<b>Arm B</b>
Physische Funktion	62,19 $\pm$ 24,20	71,11 $\pm$ 23,47
Rollenfunktion	47,78 $\pm$ 34,92	59,39 $\pm$ 28,55
Emotionale Situation	56,32 $\pm$ 24,13	63,81 $\pm$ 25,18
Kognitive Funktion	79,69 $\pm$ 26,47	89,04 $\pm$ 17,17
Soziale Situation	58,72 $\pm$ 33,09	68,06 $\pm$ 28,35
Globale Lebensqualität	49,60 $\pm$ 23,59	56,19 $\pm$ 16,28
<b>zum 6. Zyklus</b>		
Physische Funktion	65,45 $\pm$ 28,41	68,57 $\pm$ 24,45
Rollenfunktion	40,28 $\pm$ 24,06	54,76 $\pm$ 35,46
Emotionale Situation	66,67 $\pm$ 24,15	64,10 $\pm$ 27,72
Kognitive Funktion	94,44 $\pm$ 10,86	86,11 $\pm$ 19,89
Soziale Situation	54,17 $\pm$ 31,08	71,43 $\pm$ 34,24
Globale Lebensqualität	46,97 $\pm$ 11,94	51,92 $\pm$ 17,73

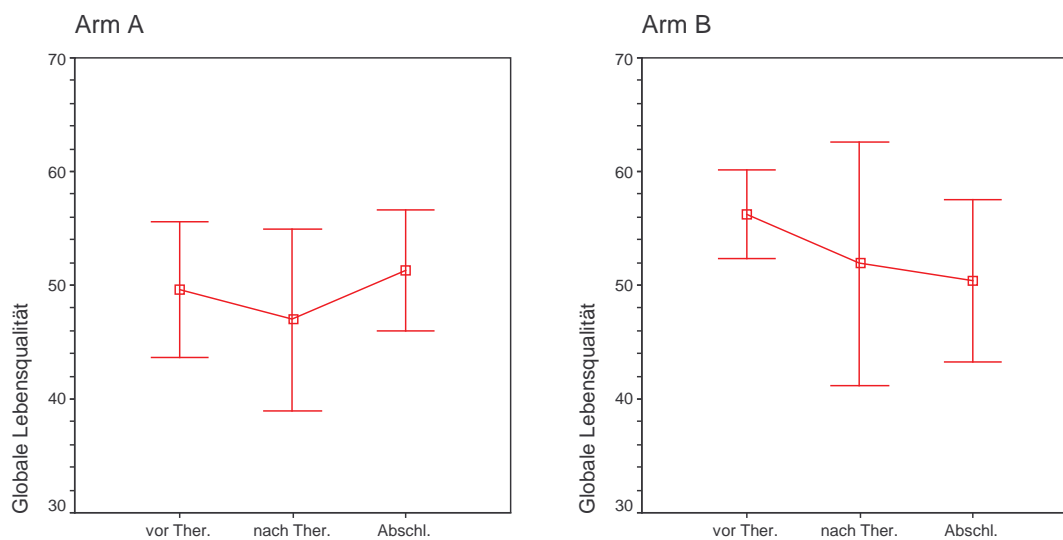


Abb.24: Verlauf der globalen Lebensqualitätsscores nach Therapiearm getrennt

#### **4.3.8. Zusammenfassung der Ergebnisse**

Zusammenfassend fanden sich in Bezug auf die Remissionsraten absolut vergleichbare Ergebnisse in beiden Armen. Das mediane Überleben war tendenziell günstiger mit der wöchentlichen gegenüber der 3-wöchentlichen Applikationsform. Der Unterschied war mit einem p-Wert von 0,07 nicht statistisch signifikant.

Mit der wöchentlichen Therapie konnte eine signifikante Reduktion von hämatologischen Toxizitäten wie Anämie, Leukopenie und Neutropenie erreicht werden.

Bezüglich des therapeutischen Index war bei vergleichbarer Wirksamkeit und Lebensqualität und signifikanter Reduktion therapiebegleitender Toxizitäten ein deutlicher Vorteil für die wöchentliche Therapie erkennbar. Dieser Effekt zeigte sich unabhängig davon, ob die Patienten nach Erstlinientherapie eine frühe Progression oder einen Progress erst nach 3 Monaten gehabt hatten, so dass beide Patientengruppen von der wöchentlichen Gabe profitieren.

Ferner konnte nachgewiesen werden, dass eine Vortherapie mit Paclitaxel nicht zur Resistenzentwicklung gegenüber Taxanen in Bezug auf eine Second-line Therapie mit Docetaxel führt, da auch bei mit Paclitaxel vorbehandelten Patienten identische Überlebensdaten zu erheben waren wie bei nicht mit Paclitaxel vorbehandelten Patienten.

## 5. Diskussion

### 5.1. Diskussion der Therapieansätze

In den letzten Jahren wurde eine große Anzahl von neuen wirksamen Substanzen für die Chemotherapie des Lungenkrebses entdeckt und entwickelt. Wie auch bei anderen Tumorarten ist die Wirksamkeit das erste Kriterium für den Einsatz einer dieser Substanzen. Diese ist für die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Substanzen Carboplatin, Docetaxel, Gemcitabine und Paclitaxel zweifelsfrei belegt.

Der nächste Schritt für die Einführung der Substanzen in die klinische Praxis besteht in der Festlegung ihrer maximal tolerablen Dosis, die von pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Aspekten beeinflusst wird [14, 56, 66, 132, 207].

Für Carboplatin wird üblicherweise die Dosierung nach AUC angegeben. Eine AUC 5 bis 7 aller drei oder vier Wochen ist die gebräuchliche Dosierungsform. Wesentliche dosislimitierende Toxizitäten sind Thrombozytopenie und Nephrotoxizität.

Docetaxel wird gewöhnlich in einer Dosierung von 90 bis 115 mg/m<sup>2</sup> KO angewendet. Als dosislimitierende Toxizität ist vor allem die hämatologische Toxizität zu nennen, ferner sind Alopezie, Mukositis, Neurotoxizität und Nagelveränderungen relevant [70].

Gemcitabine wird mit Dosierungen von 1000 bis 1250 mg/m<sup>2</sup> KO am Tag 1 und 8 jedes Zyklus mit einer Wiederholung nach 3 oder 4 Wochen verabreicht. Dosislimitierende Toxizitäten sind ganz besonders hämatologische Toxizitäten [9, 74, 97, 149, 211, 232, 236]. Für Paclitaxel beträgt die empfohlene Dosierung 175 bis 250 mg/m<sup>2</sup> KO. Dosislimitierende Toxizitäten sind hämatologische Toxizität und Neuropathie [74, 128, 136, 160, 168, 170, 233].

Neben der Festlegung der maximal tolerablen Dosis und der Dauer der Gabe dieser Einzeldosis ist der Therapierhythmus ein wesentlicher Faktor [112, 148]. Dieser kann zu kürzeren Therapieintervallen modifiziert werden [6, 57, 93]. Ziel einer solchen Verkürzung ist entweder eine Steigerung der Wirksamkeit durch Erhöhung der Gesamtdosis im Therapieintervall oder die Reduktion der Nebenwirkungsrate bei gleicher Wirksamkeit unter der Voraussetzung, dass geringere Einzeldosen durch niedrigere Spitzenwirkspiegel weniger hämatologische und nichthämatologische Toxizitäten



verursachen als höhere Einzeldosen in einem größeren Zeitabstand [49, 75, 119, 159, 169, 185].

Die Applikationsrhythmen sind in den meisten Fällen empirisch festgelegt, da die Übertragung von in-vitro-Modellen angesichts der Toxizität, der pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Merkmale kaum möglich ist [112, 229].

Die Situation wird noch komplexer durch die Kombination verschiedener Substanzen, die mit einer Verbesserung der Wirksamkeit aber auch Steigerung der Toxizität einhergeht. Kombinationstherapien sind in der Onkologie üblich und in der Therapie des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms als Standard anzusehen. In einer Kombinationstherapie unterscheiden sich die maximal tolerablen Dosen von denen in der Monotherapie [95, 124, 230]. Ein nächster wichtiger Parameter für die onkologische Chemotherapie ist die Sequenz bzw. Reihenfolge der Applikation der unterschiedlichen Substanzen.

Weiterhin sind unterschiedliche Applikationsrhythmen festzustellen. Zum einen können die Substanzen gemeinsam alle 3 oder 4 Wochen verabreicht werden. Zum anderen können eine Substanz als Einmalgabe in einer hohen Dosis und die andere Substanz in der niedrigeren Dosierung wöchentlich gegeben werden. Eine dritte Möglichkeit besteht in der parallelen Spaltung beider Substanzen, die dann gemeinsam an den Tagen 1, 8 oder 1, 8 und 15 jedes Zyklus zu applizieren sind.

## **5.2. Diskussion der Ergebnisse der Paclitaxel/Carboplatin-Studie**

Seitdem für Paclitaxel der Nachweis einer Wirksamkeit bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, so auch beim Bronchialkarzinom, erbracht worden war, wurde die Substanz auch als Kombinationspartner für Chemotherapien interessant [54]. In den ersten klinischen Studien wurde Paclitaxel mit einer Dosis von 110 bis 135 mg/m<sup>2</sup> KO über 24 Stunden appliziert. Erste Untersuchungen zur Kombination mit Cisplatin konnten sehr vielversprechende Aktivitäten nachweisen, wobei für Taxol Dosierungen von 135 mg/m<sup>2</sup> KO über 24 Stunden und Cisplatin von 75 mg/m<sup>2</sup> KO empfohlen wurden. Als relevante Nebenwirkungen waren Neuropathien beschrieben worden [195, 195]. Deswegen wurde Cisplatin als Kombinationspartner von Paclitaxel gegen Carboplatin ausgetauscht [17]. In einer Phase-II-Studie konnten LANGER et al. zeigen, dass diese Kombination mit einer

Remissionsrate von 62 %, einem 1-Jahresüberleben von 54 % und einem medianen Überleben von 53 Wochen außerordentlich aktiv war [136]. Relevante Nebenwirkungen waren Thrombozytopenie, Anämie sowie Neuropathie und Myalgien. Von HUIZING et al. wurden in einer pharmakokinetischen Untersuchung Möglichkeiten zur Dosisescalation ermittelt. Außerdem untersuchten sie, welche Rolle die Sequenz der Applikation von Paclitaxel und Carboplatin für die Wirksamkeit und die Toxizität hat [109]. Zwischen den beiden unterschiedlichen Sequenzen Carboplatin gefolgt von Paclitaxel und Paclitaxel gefolgt von Carboplatin waren keine Wirkungsunterschiede festzustellen. Allerdings konnte in dieser Untersuchung gezeigt werden, dass eine Dosisabhängigkeit in Bezug zur Wirkung besteht. Bei einer höheren Dosis von Paclitaxel und Carboplatin war auch ein deutlich besseres Überleben nachgewiesen worden. Auf der Grundlage dieser Arbeit wurde eine Dosis von  $> 175 \text{ mg/m}^2$  KO Paclitaxel, über drei Stunden appliziert, empfohlen. Die Carboplatindosis war in dieser Studie mit  $300 \text{ mg/m}^2$  KO bis  $350 \text{ mg/m}^2$  KO vorgeschrieben worden.

Von AKERLEY et al. wurde in einer Phase-I-Studie gezeigt, dass bei einer wöchentlichen Applikation von Paclitaxel als Monotherapie eine Dosissteigerung bis  $175 \text{ mg/m}^2$  KO wöchentlich möglich ist [6]. Nachdem von BONOMI et al. in einer randomisierten Phase-III-Studie eine signifikante Überlegenheit der Kombination Cisplatin/Paclitaxel vs. Cisplatin/Etoposid zeigen konnte, wurde von den Autoren eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel und Cisplatin als Referenzregime für weitere Studien empfohlen [23].

In einer großen randomisierten vierarmigen Studie von SCHILLER et al. konnte später eine vergleichbare Wirksamkeit der Kombination Carboplatin/Paclitaxel bei einem günstigeren Toxizitätsprofil gegenüber Cisplatin/Paclitaxel festgestellt werden, wonach die Kombination Carboplatin/Paclitaxel in 3-wöchentlicher Applikation mit einer Dosierung von  $225 \text{ mg/m}^2$  KO für Paclitaxel und Carboplatin AUC6 als Referenzregime für weitere klinische Studien angesehen wurde [204]. In einer Phase-I-Studie konnten UKENA et al. in der wöchentlichen Applikation von Paclitaxel/Carboplatin als maximal tolerable Dosen für Paclitaxel  $135 \text{ mg/m}^2$  KO und Carboplatin AUC2 ermitteln [243]. Weitere Untersuchungen für die Kombination Paclitaxel/Carboplatin erfolgten in zwei Richtungen. BELANI et al. teilten die Paclitaxeldosis und gaben entweder  $100 \text{ mg/m}^2$  KO wöchentlich über drei Wochen kombiniert mit Carboplatin/AUC6 am Tag 1 in einem Vierwochenzyklus mit maximal vier Zyklen [15]. In einem zweiten Arm erhielten die

---

Patienten 100 mg/m<sup>2</sup> KO Paclitaxel kombiniert mit Carboplatin/AUC2 wöchentlich über drei von vier Wochen ebenfalls für vier Zyklen. Im dritten Behandlungsarm wurden eine höhere Paclitaxeldosis von 150 mg/m<sup>2</sup> KO im Zyklus eins und 100 mg/m<sup>2</sup> KO ab Zyklus zwei kombiniert mit Carboplatin AUC2 wöchentlich in 6 von 8 Wochen gegeben, bei einer Gesamtzahl von 2 Zyklen. SOCINSKI et al. untersuchten eine andere Applikationsform [226]. Im Kontrollarm gaben sie 225 mg/m<sup>2</sup> KO Paclitaxel und Carboplatin AUC6 aller 3 Wochen über 4 Zyklen. In dem experimentellen Arm erhielten die Patienten 75 mg/m<sup>2</sup> KO Paclitaxel wöchentlich, insgesamt 12 Wochen mit einer kumulativen Dosis von 900 mg/m<sup>2</sup> KO, kombiniert mit Carboplatin/AUC6 viermal aller 3 Wochen.

Die vorliegende Arbeit untersuchte ebenfalls eine vom Standardregime abweichende Applikationsmöglichkeit. Im Kontrollarm erhielten die Patienten 200 mg/m<sup>2</sup> Paclitaxel über 3 Stunden, gefolgt von Carboplatin AUC6 aller 3 Wochen. In dem experimentellen Arm erfolgte die Applikation von 100 mg/m<sup>2</sup> KO Paclitaxel gefolgt von Carboplatin/AUC2 wöchentlich in jeweils einem Block von 6 Wochen, der nach zweiwöchiger Pause wiederholt wurde, wodurch eine kumulative Paclitaxeldosis von 1200 mg/m<sup>2</sup> KO zur Anwendung kam [206].

Die Patientencharakteristik in der vorliegenden Arbeit unterschied sich hinsichtlich Stadien und Performancestatus nicht von der Untersuchung von BELANI et al. In beiden Arbeiten waren ca. 25 % der Patienten im Stadium IIIB und ca. 75% im Stadium IV. In der Untersuchung von SOCINSKI et al. war der Anteil von Patienten im Stadium IV höher mit 88 % gegenüber 12 % Patienten im Stadium IIIB. In dieser Studie war auch die Anzahl von Patienten mit einem schlechteren ECOG-Performancestatus größer als in den beiden anderen Studien. Beide Merkmale dürften einen ungünstigen Einfluss auf die Überlebensrate in dieser Untersuchung gehabt haben [15, 226].

Eine Besonderheit der Untersuchung von BELANI et al. war die Randomisierung in eine Gruppe mit Erhaltungstherapie und eine BSC-Gruppe für jene Patienten, bei denen eine Krankheitskontrolle erreicht worden war. Die Patienten, die in den Behandlungsarm randomisiert worden waren, erhielten 70 mg/m<sup>2</sup> KO Paclitaxel in 3 von 4 Wochen pro Zyklus. Die Therapie wurde bis zur Progression der Erkrankung, bis zum Auftreten von intolerablen Toxizitäten oder Abbruchwunsch des Untersuchers bzw. des Patienten fortgeführt [15, 226].

Alle drei Arbeiten zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in Bezug auf das Überleben. In der Untersuchung von BELANI et al. ergab sich ein im Trend besseres Überleben für die Patienten, die am Tag 1 Carboplatin AUC6 und Paclitaxel mit 100 mg/m<sup>2</sup> KO wöchentlich erhalten hatten. Derselbe günstigere Trend fand sich auch bei SOCINSKI et al.. Das mediane Überleben im günstigsten Arm der Arbeit von BELANI et al. betrug 49 Wochen, was etwas mehr als 10 Monaten entspricht, in der Studie von SOCINSKI et al. 8,7 Monate. Mit einem medianen Überleben im Arm A von 8,9 Monaten und im Arm B von 9,5 Monaten in der vorliegenden Untersuchung wurden in allen drei Arbeiten vergleichbare Ergebnisse erzielt. Der klassische 3-wöchentliche Arm war in der Arbeit von SOCINSKI et al. mit einem medianen Überleben von 6,6 Monaten und einem 1-Jahresüberleben von 16 % deutlich weniger wirksam, während im Standardarm der vorliegenden Arbeit ein medianes Überleben von 9,5 Monaten und 1-Jahresüberleben von 38 % erreicht worden waren. Dieser Unterschied dürfte auf die ungünstigere Patientenauswahl in der Studie von SOCINSKI et al. zurückzuführen sein. In der Arbeit von BELANI et al. Waren für die wöchentliche Applikation tendenziell schlechtere Ergebnisse festzustellen. Das mediane Überleben betrug bei BELANI et al. 31 Wochen, was ca. 8 Monaten entspricht, gegenüber 8,9 Monaten in der vorliegenden Arbeit. Die 1- und 2-Jahresüberlebensraten von 31 % bzw. 10 % waren gegenüber 37 % bzw. 13 % allerdings vergleichbar [15, 226].

In der Zusammenschau der drei Untersuchungen zum Applikationsrhythmus von Paclitaxel und Carboplatin lässt sich in Bezug auf die Wirksamkeit feststellen, dass in der Arbeit von BELANI et al. die Applikation von Carboplatin AUC6 am Tag 1 und Paclitaxel 100 mg/m<sup>2</sup> KO pro Woche über 3 Wochen in einem 4-Wochen-Zyklus wirksamer als die einfache wöchentliche Gabe war. Auch die Arbeit von SOCINSKI et al. bestätigte, dass diese Applikationsform effektiver ist als die 3-wöchentliche Standardapplikation.

In der vorliegenden Arbeit waren die Wirksamkeitsprofile von 3-wöchentlicher und wöchentlicher Applikation nahezu identisch. Daraus lässt sich indirekt schlussfolgern, dass eine tendenziell günstigere Wirksamkeit für die Kombination von Carboplatin AUC6 am Tag 1 und Paclitaxel 100 mg/m<sup>2</sup> KO in drei aufeinander folgenden Wochen in einem 4-Wochen-Zyklus gegeben vorliegt. Dieser Applikationsrhythmus wäre der 3-wöchentlichen Standardapplikation, aber auch der wöchentlichen Applikation beider Substanzen überlegen.

Nur für jüngere, gesündere Patienten ließ sich in unserer Studie ein günstigerer Trend für die klassische 3-wöchentliche Applikation finden. In der Arbeit von SOCINSKI et al. zeigte sich dementsprechend ein besonderer Vorteil durch die gesplittete Paclitaxelgabe bei Patienten mit schlechtem Performancestatus, während bei Patienten mit einem guten Performancestatus kein Unterschied zwischen beiden Therapiearmen bestand. Das scheint ein Indiz dafür zu sein, dass besonders Patienten mit schlechterem Performancestatus vom untersuchten Applikationsintervall Carboplatin AUC6 Tag 1 und Paclitaxel 100 mg/m<sup>2</sup> KO Woche 1 bis 3 im 4-wöchentlichen Zyklus hinsichtlich des Ansprechens profitieren [15, 226].

In Bezug auf die Toxizität ließ sich mit der wöchentlichen Applikationsform in der vorliegenden Arbeit eine signifikante Reduktion der Grad 3/4-Thrombozytopenierate und Grad 3/4-Neuro- sowie Schmerztoxizität erzielen. Diarrhoe und Hauttoxizitäten traten dafür allerdings signifikant häufiger auf. In der Studie von BELANI et al. waren keine signifikanten Toxizitätsunterschiede festzustellen. Allerdings bestanden tendenzielle Unterschiede hinsichtlich hämatologischer und nichthämatologischer Toxizität zugunsten der wöchentlichen Applikationsform. Die Absolutwerte waren in beiden Arbeiten vergleichbar. Eine etwas höhere Rate an Toxizitäten fand sich in der Untersuchung von SOCINSKI et al., was durch den höheren Anteil von Patienten mit schlechterem Performancestatus und Stadium IV erklärbar ist. In dieser Arbeit fand sich allerdings eine signifikant höhere Thrombozytopenie- und Anämierate bei den Patienten, die wöchentlich Paclitaxel erhalten hatten gegenüber den Patienten mit Standardtherapie. Stattdessen konnte im wöchentlichen Arm die Myalgie-/Arthralgierate signifikant gesenkt werden. Insgesamt ist ein positiver Trend in Bezug auf die Toxizitäten zugunsten der wöchentlichen Applikation beider Substanzen festzustellen [15, 226].

Aus den Ergebnissen zu Wirksamkeit und Toxizität ergibt sich ein günstigeres Wirksamkeitsprofil und damit für eine große Zahl der Patienten eine Empfehlung für die wöchentliche Paclitaxelgabe, während für Carboplatin auf Grund der erhobenen Daten aller drei Studien eine 3-wöchentliche Applikation beibehalten werden sollte.

Eine weitere Phase-II-Studie von NEUBAUER et al. prüfte die wöchentliche Applikation von Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> KO und Carboplatin AUC2 in drei aufeinanderfolgenden Wochen in einem 4-Wochen-Zyklus mit insgesamt 6 Zyklen [166]. Eingeschlossen wurden ausschließlich Patienten mit schlechtem Performancestatus oder hohem Alter. Es fand sich

ein medianes Überleben von 7,2 Monaten und ein 1- und 2-Jahresüberleben von 30 % bzw. 4 %. Die etwas ungünstigeren Überlebensdaten erklären sich aus den Einschlusskriterien. Auffällig ist aber, dass sich auch bei diesem von vornherein ungünstigen Patientenkollektiv ein mildes Toxizitätsprofil ergab. Die Thrombozytopenierate Grad 3/4 betrug nur 2,6 % und die Leukopenierate 3,9 %. Auch die Neuropathierate war mit 3,9 % als moderat einzustufen. Damit bestätigten sich die in den oben diskutierten randomisierten Untersuchungen erhobenen Ergebnisse.

### **5.3. Diskussion der Gemcitabine/Carboplatin-Studie**

Das Nukleotidanalogen Gemcitabine zeigte beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom vielversprechende Monoaktivitäten [176]. In einer randomisierten Studie fand sich eine Monoaktivität, die vergleichbar mit der Aktivität der damaligen Standardkombination Cisplatin/Etoposid war [152]. Daraufhin wurde Gemcitabine mit dem wirksamsten Partner Cisplatin untersucht [48, 61, 198, 199]. Die Kombination von Gemcitabine und Platin war theoretisch deshalb besonders attraktiv, weil ein Synergismus präklinisch beobachtet werden konnte, der dadurch erklärt worden war, dass platininduzierte DNA-Schäden durch die Anwesenheit von Gemcitabine nicht mehr repariert werden können [244]. Der gebräuchlichste Applikationsrhythmus bestand in der Gabe von Gemcitabine an den Tagen Tag 1, 8 und 15 im vierwöchentlichen Zyklus, wobei Cisplatin entweder am Tag 1 und 2 oder 15 verabreicht wurde. Neben cisplatininduzierter Übelkeit und Erbrechen war die Thrombozytopenie die wesentliche dosislimitierende Toxizität. Wegen des günstigeren Nebenwirkungsspektrums bot sich der Austausch von Cisplatin gegen Carboplatin an, da die gleiche molekulare Wirkung vorausgesetzt werden konnte. Dabei hatte sich die Dosierung nach AUC wegen der hohen renalen Eliminationsrate durchgesetzt [235]. In einer Phase-I-Studie konnten CARMICHAEL et al. für Carboplatin eine maximal tolerable Dosis von AUC<sub>5,2</sub> ermitteln, wenn es in Kombination mit einer Gemcitabinedosis von 1000 mg/m<sup>2</sup> KO an den Tagen 1, 8 und 15 im 28-Tage-Zyklus gegeben wurde [38]. Wesentliche dosislimitierende Toxizitäten waren Neutro- und Thrombozytopenie. Für die unterschiedlichen Sequenzen Gemcitabine/Carboplatin vs. Carboplatin/Gemcitabine ergab sich in dieser Studie kein Unterschied. In dem vierwöchentlichen Design mit 1000 mg/m<sup>2</sup>



KO Gemcitabine an den Tagen 1, 8, 15, gefolgt von Carboplatin AUC5 am Tag 1, fanden NG et al. in 60 % Thrombozytopenien [167]. Deswegen wurde ein Applikationsrhythmus geprüft, in dem Gemcitabine an den Tagen 1 und 8 im 3-wöchentlichen Zyklus kombiniert mit Carboplatin am Tag 1 gegeben wurde. Im 28-Tage-Applikationsrhythmus hatten SANDLER et al. und CRINO et al. in 28 bzw. 38 % der Patienten Grad-4-Thrombozytopenien beobachtet [48, 198]. Hingegen ergaben sich 21-Tage-Applikationsrhythmus, von CARDENAL et al. berichtet, Grad 4-Thrombozytopenien nur in 16% [37]. Zum 3-wöchentlichen Rhythmus wurden zahlreiche weitere Untersuchungen mit Gemcitabine/Carboplatin durchgeführt [137, 239]. Eine randomisierte Studie prüfte den vierwöchentlichen Rhythmus mit Gemcitabine an den Tagen 1, 8, 15 und Carboplatin AUC5 am Tag 1 gegen eine 3-wöchentliche Applikation mit Carboplatin AUC5 am Tag 1 und Gemcitabine an den Tagen Tag 1 und 8 in einer Dosierung von 1000 mg/m<sup>2</sup> KO [110]. Die beiden Applikationsregime zeigten eine vergleichbare Effektivität. Die Thrombozytopenierate konnte allerdings im 3-wöchentlichen Rhythmus von 51 % auf 17 % deutlich reduziert werden. Diese Daten bestätigten sich auch in einer Phase-II-Studie von MASOTTI et al., in der mit dem vierwöchentlichen Applikationsrhythmus von Gemcitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> KO an den Tagen 1, 8 und 15 und Carboplatin AUC5 am Tag 2 bei 56 % der Patienten Grad 3/4-Thrombozytopenien zu beobachten waren [155]. In einer Untersuchung von MOTT et al. fand sich mit der Applikation von Gemcitabine 1100 mg/m<sup>2</sup> KO, Tag 1 und 8 und Carboplatin AUC5 am Tag 8 in einem 28-Tage-Rhythmus eine Grad 3/4-Thrombozytopenierate von 27 % [161]. Allerdings ließ sich die Ansprechrate von nur 10 % mit der in anderen Arbeiten nicht vergleichen.

In zwei randomisierten multizentrischen Studien wurden die Kombination Gemcitabine/Cisplatin und die Kombination Gemcitabine/Carboplatin gegeneinander geprüft [157, 252]. Dabei wählte man in beiden Untersuchungen das 3-wöchentliche Schema mit Gemcitabine an den Tagen 1 und 8 mit einer Dosierung von 1200 mg/m<sup>2</sup> KO und Carboplatin/AUC5 am Tag 1 bzw. 2. In beiden Studien zeigte sich eine vergleichbare Wirksamkeit in beiden Therapiearmen bezüglich Response Rate, medianem Überleben und 1-Jahresüberleben. In Bezug auf das Überleben war keinerlei Unterschied zu finden, die Response Rate war im Trend etwas günstiger für die cisplatinhaltige Chemotherapie. In der Studie von ZATLOUKAL et al. betrug das Ansprechen 41,4 % vs. 29,8 %, in der Arbeit von MAZZANTI et al. 41,9 % vs. 30 % [252, 157]. Die DCR war in beiden Studien in den

Therapiearmen identisch mit 74,7 % vs. 73 % und 66,1 % vs. 67,9 %. Da die DCR ein bedeutenderer prognostischer Faktor als die ORR für das Überleben ist, sind die identischen Überlebensergebnisse trotz unterschiedlicher Remissionsraten erklärbar. In beiden Studien konnte ein signifikanter Vorteil in Bezug auf die Toxizität für die carboplatinhaltige Kombination mit Ausnahme der Thrombozytopenierate nachgewiesen werden. In der Untersuchung von ZATLOUKAL et al. war eine deutlich höhere 3/4-Thrombozytopenierate von 32,6 % im Carboplatinarm vs. 16,4 % im Cisplatinarm zu beobachten. In der Studie von MAZZANTI et al. war die Thrombozytopenierate mit etwa 15 % in beiden Armen vergleichbar. Beide Autoren favorisierten die Kombination von Gemcitabine mit Carboplatin [157, 252].

In der vorliegenden randomisierten Phase-II-Studie wurde im Arm A das 3-wöchentliche Applikationsschema von Gemcitabine an den Tagen 1 und 8 und Carboplatin/AUC5 am Tag 1 als Standard gewählt. Im Arm B erfolgte eine Splitting der Carboplatindosis, die mit AUC2,5 ebenfalls an den Tagen 1 und 8 verabreicht wurde. In Bezug auf die Patientencharakteristik ergab sich bei den wesentlichen prognostischen Faktoren insbesondere dem Tumorstadium mit zu etwa 25 % Patienten im Stadium IIIB und 75 % Patienten im Stadium IV ein prognostisch etwas ungünstigeres Patientenkollektiv als in den Studien von ZATLOUKAL et al. und MAZZANTI et al., bei denen nur etwa 60 % der Patienten ein Stadium IV hatten. In Bezug auf den Performancestatus waren die Patienten vergleichbar. Trotz der etwas ungünstigeren Patientenvoraussetzungen war das mediane Überleben in der vorliegenden Arbeit im Arm A mit 9,8 Monaten und im Arm B mit 8,9 Monaten mit den anderen beiden Studien absolut vergleichbar. Auch die Remissionsrate zeigte mit 36 % im Arm A und 28 % im Arm B keine Unterschiede im Vergleich zu den Remissionsraten der oben zitierten Studien. Es bestand ferner Vergleichbarkeit bezüglich der Disease-Controll-Rate, die im Arm A 54 % und im Arm B 61 % betrug [157, 252]. In Bezug auf die Wirksamkeitsparameter fand sich eine Übereinstimmung zwischen den Standardarmen der Vergleichsarbeiten und Arm A der vorliegenden Untersuchung.

Die Thrombozytopenierate war in der Studie von MAZZANTI et al. mit 17 % bzw. 15,6 % in beiden Armen deutlich niedriger als in früher publizierten Studien [13, 53, 59, 156, 157, 172]. In der Untersuchung von ZATLOUKAL et al. zeigte sich eine mit 16,4 % niedrigere Thrombozytopenierate im Cisplatinarm gegenüber 32,6 % im Carboplatinarm [252]. Dieser Unterschied war zu erwarten, da Carboplatin eine höhere Thrombozytopenierate



induziert als Cisplatin. Die moderate hämatologische Toxizität dürfte sich durch die Patientenselektion begründen lassen, die in beiden Vergleichsstudien einen Trend zu Patienten mit niedrigerem Tumorstadium und besserem Performancestatus aufwies. Dagegen ist die Thrombozytopenierate in der vorliegenden Arbeit im Standardarm mit 51 % der Patienten und 28 % der Therapiezyklen mit anderen Gemcitabine/Carboplatin-Studien vergleichbar [155, 161, 167, 172]. Mit der gesplitteten Carboplatindosis mit AUC<sub>2,5</sub> an den Tagen 1 und 8 konnte die Rate an Grad 3/4-Thrombozytopenien patientenabhängig auf 34,6 % und zyklusabhängig auf 15,3 % statistisch signifikant gesenkt werden. Leukopenierate, Granulozytopenierate und Anämierate waren durch die gesplittete Carboplatindosis in der vorliegenden Arbeit nicht zu beeinflussen, genauso wie die Rate nichthämatologischer Toxizitäten.

In den Publikationen von ZATLOUKAL et al. und MAZZANTI et al. ist für eine Kombination von Gemcitabine mit Carboplatin gegenüber der Kombination Gemcitabine und Cisplatin bei gleicher Wirksamkeit mit der carboplatinhaltigen Kombination ein deutlich günstigeres Toxizitätsprofil beschrieben worden. Im Vordergrund standen dabei die vom Patienten als besonders belastend empfundenen Parameter Übelkeit und Erbrechen [157, 252].

Zusammenfassend ließ sich nachweisen, dass mit der Dosissplittung von Carboplatin AUC<sub>2,5</sub> auf die Tage 1 und 8 im 3-wöchentlichen Zyklus die Thrombozytopenierate als einzige wesentliche Toxizität der geprüften Kombination statistisch signifikant und klinisch relevant verringert werden kann. Schlussfolgernd ist dieser Applikationsform gegenüber der Standarddosierung von Carboplatin AUC<sub>5</sub> am Tag 1 des Zyklus der Vorzug zu geben.

#### **5.4. Diskussion der Docetaxel - Studie**

Die Publikationen der randomisierten Phase-III-Studien von SHEPHERD et al. und FOSSELLA et al. begründeten Docetaxel in einer Dosierung von 75 mg/m<sup>2</sup> KO als Standard in der Second-line Therapie des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms [71, 215]. In diesen Studien konnte eine Lebensverlängerung im Therapie- gegenüber einem BSC-Arm nachgewiesen werden. Außerdem ließ sich in diesen Studien zeigen, dass

Symptome wie Gewichtsabnahme, Schmerzen und Fatigue durch die Behandlung reduziert werden konnten. Im Vergleich zur First-line Therapie trat eine Myelosuppression häufiger und schwerer auf, was in Anbetracht einer durch die Vortherapie eingeschränkten Knochenmarksreserve nachvollziehbar ist. Zur Reduktion der hämatologischen und nichthämatologischen Toxizitäten wurden schon frühzeitig Möglichkeiten zur Dosisreduktion mit wöchentlichen Applikationsrhythmen untersucht [40, 41, 42, 90, 91, 163, 171, 180]. In den zitierten Studien konnte bereits eine Verringerung der Toxizität bei vergleichbarer antitumoraler Aktivität gezeigt werden. Die Ergebnisse waren insofern nur eingeschränkt verwertbar, dass es sich um Phase-II-Studien gehandelt hatte. Mit der wöchentlichen Applikation von Docetaxel in niedrigerer Einzeldosierung konnten insgesamt eine höhere Dosisdichte erreicht, gleichzeitig aber auch Spitzendosierungen, die für die hämatologische Toxizität verantwortlich sind, reduziert werden [189]. Dieses Prinzip musste in randomisierten Studien überprüft werden. Dazu wurden vier Studien mit ähnlichem Design durchgeführt. In einer randomisierten Phase-II-Studie von GERVAIS et al. erhielten 125 Patienten entweder 75 mg/m<sup>2</sup> KO Docetaxel alle drei Wochen oder 50 mg/m<sup>2</sup> KO Docetaxel wöchentlich über 6 Wochen, gefolgt von einem weiteren Block nach zweiwöchiger Pause [79]. In der spanischen Studie von CAMPS et al. wurden 259 Patienten mit der üblichen Standarddosis alle drei Wochen behandelt oder mit einer Dosis von 36 mg/m<sup>2</sup> KO Docetaxel über sechs Wochen mit einem zweiten Behandlungsblock nach ebenfalls zweiwöchiger Pause [34]. Die italienische Arbeitsgruppe von GRIDELLI et al. prüfte im Standardarm 75 mg/m<sup>2</sup> KO Docetaxel gegen eine wöchentliche Applikation von 33 mg/m<sup>2</sup> KO über 6 Wochen mit wiederum 2 Blöcken, zwischen denen eine zweiwöchige Pause lag [87]. In diese Studie waren 220 Patienten eingeschlossen worden. In der vorliegenden deutschen multizentrischen randomisierten Phase-III-Studie wurden 215 Patienten eingeschlossen, von denen 208 auswertbar waren [205]. Der Standardarm entsprach den anderen Arbeiten, für die wöchentliche Applikationsform wurde ein etwas abweichendes Studiendesign gewählt. Die Patienten erhielten wöchentlich 35 mg/m<sup>2</sup> Docetaxel an den Tagen 1, 8 und 15 in einem 4-Wochen-Zyklus, wobei insgesamt 6-8 Zyklen gegeben wurden. Primärer Endpunkt aller Studien war das Überleben, sekundäre Endpunkte die Ansprechrate, Zeit bis zur Progression und Toxizität. In Bezug auf die Patienteneigenschaften wurden in der vorliegenden Untersuchung Performancestatus und Geschlecht als multivariate Prognosefaktoren mit signifikantem

Einflussniveau ermittelt. Bezüglich des Performancestatus findet sich eine nahezu identische Situation wie in der italienischen Arbeit von GRIDELLI et al. In beiden Untersuchungen wiesen ca. 30 % der Patienten einen Performancestatus 0, etwas mehr als 50 % einen Performancestatus 1 und 10 – 15 % einen Performancestatus 2 auf. In der spanischen Studie von CAMPS et al. war die Zahl der Patienten mit ECOG-PS 0 etwas geringer, dafür der Anteil an Patienten mit ECOG-PS 1 etwas höher, während Patienten mit ECOG-PS 2 ebenfalls mit 15 % vertreten waren. In der französischen Studie von GERVAIS et al. ergab sich eine vergleichbare Situation. Zusammenfassend waren in der spanischen und der französischen Untersuchung mehr Patienten mit einer ungünstigeren Prognose vertreten. Bezogen auf die anderen Charakteristika ergaben sich zwischen den vier Studien keine relevanten Unterschiede [34, 79, 87].

Die vorliegende Arbeit konnte in Bezug auf das Überleben einen positiven Trend für die wöchentliche Applikation mit einem medianen Überleben von 6,3 Monaten im 3-wöchentlichen Arm gegenüber 9,2 Monaten im wöchentlichen Arm sowie einem 1-Jahresüberleben von 26,9 % im 3-wöchentlichen gegenüber 39,5 % im wöchentlichen Arm herausarbeiten. Die Remissionsraten waren mit 12,6 und 10,5 % vergleichbar. Remissions- und Überlebensraten lagen deutlich über denen der französischen Studie von GERVAIS et al. und moderat über den Ergebnissen der spanischen Studie von CAMPS et al. und der italienischen Arbeit von GRIDELLI et al.. Allerdings ließ sich der Trend zugunsten der wöchentlichen Therapie in den anderen drei Studien nicht nachvollziehen. In der spanischen Arbeit konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Performancestatus 0 mit einem medianen Überleben von 10,1 Monaten in der 3-wöchentlichen Therapie und 6,6 Monaten in der wöchentlichen Therapie von der 3-wöchentlichen Applikation besser profitieren. Bei Patienten mit Performancestatus 1 und schlechter war mit jeweils 6,3 und 6,0 Monaten im medianen Überleben kein Unterschied festzustellen. Inwieweit die etwas günstigeren Überlebensergebnisse auf die Patientenselektion zurückzuführen sind oder Ausdruck der unterschiedlichen Applikationsrhythmen sind, bleibt spekulativ. Auffällig ist jedoch, dass in allen drei Studien, in denen ein Block von 6 wöchentlich applizierten Gaben gefolgt von einem weiteren solchen Block nach zweiwöchiger Pause, schlechtere Überlebensdaten zu erzielen waren und diese im Trend schlechter ausfielen als mit der Standardapplikation. Im Design der vorliegenden Arbeit mit wöchentlicher Therapie im Rahmen eines 4-Wochen-Zyklus war ein positiver Trend zugunsten der wöchentlichen

Applikation darstellbar. Mit der Dosis lässt sich das Ergebnis nicht erklären, da diese mit 35 mg/m<sup>2</sup> KO, 36 mg/m<sup>2</sup> KO, 33 mg/m<sup>2</sup> KO und 40 mg/m<sup>2</sup> KO Docetaxel pro Woche in allen Studien vergleichbar war, so dass angenommen werden kann, dass der Applikationsrhythmus mit einer Woche Pause nach jeweils drei Gaben günstiger ist.

In allen vier Studien zeigte sich durchgängig eine signifikante Reduktion vor allem der hämatologischen Toxizität durch die wöchentliche Applikationsform gegenüber der 3-wöchentlichen Therapie. So konnte in der spanischen Studie die Rate an febrilen Neutropenien von 7,8 % auf 0,8 % verringert werden. In der italienischen Studie ergab sich eine Reduktion von 5 % auf 0 % und in der spanischen Arbeit von 6,5 % auf 0 %. In der eigenen Untersuchung konnte der Anteil febriler Neutropenien von 2 % auf 1 % gesenkt werden. Neutropenie- und Leukopenieraten ließen sich in allen vier Studien gleichermaßen zugunsten der wöchentlichen Therapie senken. In der italienischen Studie wurde, vergleichbar mit der vorliegenden Untersuchung, eine Reduktion der Alopezierate beobachtet.

Zusammenfassend konnte in den vier Arbeiten gezeigt werden, dass bei vergleichbarer Wirksamkeit bzw. in der vorliegenden Untersuchung tendenziell besserer Wirksamkeit eine statistisch signifikante Reduktion relevanter Toxizitätsparameter mit der wöchentlichen Applikationsform erreicht werden kann, was in der Second-line Situation für die betroffenen Patienten eine wesentliche klinische Relevanz hat. Schlussfolgernd ist die wöchentliche Applikationsform zu bevorzugen.

In der vorliegenden Untersuchung und in der Studie von CAMPS et al. erfolgte die Erfassung einer Vortherapie mit Paclitaxel. In der vorliegenden Studie waren ca. 25 % der Patienten mit Paclitaxel in der First-line Situation behandelt worden, während rund 75 % eine paclitaxelfreie platinbasierte Chemotherapie erhalten hatten. In der Arbeit von CAMPS et al. betrug der Anteil mit Paclitaxel vorbehandelter Patienten im 3-wöchentlichen Arm 15 % und im wöchentlichen Arm 25 %. Ein Einfluss auf die Wirksamkeit der Second-line Therapie mit Docetaxel bezüglich Ansprechen und Überleben konnte in beiden Arbeiten ausgeschlossen werden. Bei Patienten mit und ohne Paclitaxel-Vortherapie war die Effektivität vergleichbar. Diese Ergebnisse stimmen mit der Analyse von FOSSELLA et al. überein, die ebenfalls keinen Einfluss einer Paclitaxel-Vortherapie auf die Wirksamkeit einer Second-line Therapie mit Docetaxel nachweisen

konnte [34, 71, 205]. Somit wird ersichtlich, dass in der Aufeinanderfolge der Taxane Paclitaxel vor Docetaxel keine Resistenz gegenüber Docetaxel zu erwarten ist.

In einer Phase-III-Studie mit 571 Patienten konnten HANNA et al. nachweisen, dass das Multitargetantifolat Pemetrexed in der Second-line Therapie genauso wirksam ist wie Docetaxel in der Standarddosierung von 75 mg/m<sup>2</sup> KO aller drei Wochen [94]. In dieser Studie war mit Pemetrexed bei gleicher Wirksamkeit gegenüber Docetaxel eine signifikante Reduktion der Neutropenierate von 40,2 % auf 5,3 % und der Rate an febrilen Neutropenien von 12,7 % auf 1,9 % nachgewiesen worden. Weiterhin ergab sich eine signifikante Reduktion der Alopezierate.

Die erzielten Daten für Pemetrexed sind vergleichbar mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit mit der wöchentlichen Applikation von Docetaxel, so dass beide Substanzen für die Second-line Therapie des NSCLC empfohlen werden können.

## 6. Schlussfolgerungen

In der vorliegenden Arbeit wurde für drei Standardtherapieformen zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms, die Kombinationen Paclitaxel/Carboplatin und Gemcitabine/Carboplatin für die Erstlinientherapie und für Docetaxel in der Second-line Therapie, eine Modifikation der Applikationsrhythmen untersucht. Dabei zeigte sich für die Kombination Paclitaxel/Carboplatin, dass mit einer wöchentlichen gegenüber einer 3-wöchentlichen Applikation bei vergleichbarer Wirksamkeit eine Reduktion nichthämatologischer Toxizitäten unter Inkaufnahme einer Zunahme von bestimmten hämatologischen Toxizitäten zu erreichen werden kann. In Abhängigkeit von der jeweiligen Patientensituation ergibt sich mit der modifizierten Applikationsform eine zusätzliche Therapieoption.

Für die Kombination Gemcitabine/Carboplatin konnte bei vergleichbarer Wirksamkeit durch Dosissplittung von Carboplatin AUC<sub>5</sub> am Behandlungstag 1 zu Carboplatin AUC 2,5 an den Behandlungstagen 1 und 8 appliziert, eine signifikante Reduktion der Thrombozytopenierate nachgewiesen werden. Damit ist diese Applikationsform der herkömmlichen Verabreichungsweise vorzuziehen.

In der Second-line Behandlung mit Docetaxel wurde durch die Applikation von 35 mg/m<sup>2</sup> KO an den Tagen 1, 8 und 15 eines 4-wöchentlichen Zyklus bei tendenziell günstigerer Wirksamkeit eine signifikante Verringerung von Neutropenie, Leukopenie, febriler Neutropenie und Alopezie nachgewiesen. Somit ergab sich auch für diese Behandlungsform durch die Veränderung des Applikationsrhythmus eine deutliche Verbesserung des therapeutischen Index, so dass ihr gegenüber der üblichen Standarddosierung der Vorzug gegeben werden sollte.

Insgesamt konnte nachgewiesen werden, dass durch Veränderung von Applikationsrhythmen mit Standardsubstanzen in Standardkombinationen eine Verbesserung im therapeutischen Index erreicht werden kann. Für Patienten in einer palliativen Behandlungssituation ist damit ein eindeutiger Vorteil gegeben, der für die zum Teil schwerkranken Patienten als relevant einzuschätzen ist.

## 7. Zusammenfassung

Im Stadium IIIB mit malignem Pleuraerguss und Stadium IV des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms ist eine palliative Chemotherapie mit den Zielen Lebensverlängerung, Symptomkontrolle und Verbesserung der Lebensqualität indiziert. Standard ist derzeit dafür eine Zweifachkombination mit einer platinhaltigen Substanz und einer Substanz der dritten Generation Docetaxel, Gemcitabine, Paclitaxel oder Vinorelbine [204]. Mit diesen Therapieformen ist nach SCAGLIOTTI et al. ein Plateau in der Behandlung erreicht worden [200]. Bei Versagen der Therapie oder im Rezidiv ist aufgrund der Arbeiten von SHEPHERD et al. und FOSSELLA et al. eine Second-line Chemotherapie anzubieten [71, 215]. Für diese Indikationen gibt es Standardapplikationsrhythmen.

In der vorliegenden Arbeit sind für die drei am häufigsten eingesetzten Chemotherapien Paclitaxel/Carboplatin und Gemcitabine/Carboplatin für die First-line Situation und Docetaxel für die Second-line Situation Modifikationen des Applikationsrhythmus in randomisierten klinischen Studien untersucht worden. Dabei zeigte sich in allen drei Studien, dass durch die Veränderung der Applikationsrhythmen eine Reduktion von therapiebedingten Toxizitäten bei gleicher Wirksamkeit erreicht werden konnte. Damit ist für Patienten in der palliativen Behandlungssituation eine Verbesserung der therapeutischen Möglichkeiten belegt.

In den letzten Jahren hat die Chemotherapie auch in der Behandlung der frühen lokalisierten Stadien des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms einen immer größeren Stellenwert eingenommen [4]. Im Stadium II ist die adjuvante Chemotherapie, im Stadium IIIA ist eine neoadjuvante Chemotherapie und im Stadium IIIB ist die Chemotherapie in Kombination mit Strahlentherapie fester Bestandteil von Therapiekonzepten. Damit stellt die Chemotherapie eine Grundsäule in der Behandlung der Stadien II – IV dar und bedarf einer permanenten Weiterentwicklung. Optimierung der systemischen Therapie ist, wie in der vorliegenden Arbeit gezeigt durch Veränderung von Applikationsrhythmen möglich. Eine Intensivierung der Chemotherapie durch Zugabe weiterer Substanzen, z.B. in den frühen Stadien oder eine Kombination der klassischen Chemotherapie mit neuen Therapieformen wie den sogenannten „small molecules“ oder monoklonalen Antikörpern sind weitere Möglichkeiten der Optimierung [73, 101, 153, 217]. Die Zugabe dieser

verschiedenen Therapieformen und die entsprechenden daraus resultierenden Therapiesequenzen führen zum Auftreten weiterer Interaktionen zwischen den einzelnen Substanzen und zur Zunahme neuer andersartiger Nebenwirkungen.

Aus diesem Grunde ist die genaue Analyse der Basistherapie der Chemotherapie notwendig und die Modifikation von Applikationsrhythmen eine Möglichkeit, einen günstigeren therapeutischen Index zu erzielen und damit die Basis für weitere Therapieformen zu verbessern.



## 8. Literaturverzeichnis

1. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ* 311 (1995) 899-909.
2. Clinical practice guidelines for the treatment of unresectable non-small-cell lung cancer. Adopted on May 16, 1997 by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 15 (1997) 2996-3018.
3. Abratt RP, Sandler A, Crino L, Steward WP, Shepherd FA, Green MR, Nguyen B, Peters GJ: Combined cisplatin and Gemcitabine for non-small cell lung cancer: influence of scheduling on toxicity and drug delivery. *Semin Oncol* 25 (1998) 35-43.
4. Abratt RP, Hart GJ: 10-year update on chemotherapy for non-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 17 Suppl 5 (2006) v33-v36.
5. Aitini E, Cavazzini G, Cantore M, Rabbi C, Malaspina R, Truzzi R, Fazion S, Pari F, Mambrini A, Zamagni D, .: Carboplatin and etoposide in an out-patient schedule for the palliation of advanced non-small-cell lung cancer. *Tumori* 81 (1995) 429-431.
6. Akerley W: Recent developments in weekly paclitaxel therapy in lung cancer. *Curr Oncol Rep* 3 (2001) 165-169.
7. Akerley W, III: Paclitaxel in advanced non-small cell lung cancer : an alternative high-dose weekly schedule. *Chest* 117 (2000) 152S-155S.
8. Alam N, Darling G, Evans WK, Mackay JA, Shepherd FA: Adjuvant chemotherapy for completely resected non-small cell lung cancer: a systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 58 (2006) 146-155.
9. Anderson H, Lund B, Bach F, Thatcher N, Walling J, Hansen HH: Single-agent activity of weekly Gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: a phase II study. *J Clin Oncol* 12 (1994) 1821-1826.
10. Ando M, Ando Y, Sugiura S, Minami H, Saka H, Sakai S, Shimokata K, Hasegawa Y: Prognostic factors for short-term survival in patients with stage IV non-small cell lung cancer. *Jpn J Cancer Res* 90 (1999) 249-253.
11. Anton A, az-Fernandez N, Gonzalez Larriba JL, Vadell C, Masutti B, Montalar J, Barneto I, Artal A, Rosell R: Phase II trial assessing the combination of Gemcitabine and cisplatin in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 22 (1998) 139-148.

12. Azzoli CG: Can adjuvant chemotherapy improve survival in patients with early-stage, resected non-small-cell lung cancer? *Nat Clin Pract Oncol* 2 (2005) 552-553.
13. Baka S, Ashcroft L, Anderson H, Lind M, Burt P, Stout R, Dowd I, Smith D, Lorigan P, Thatcher N: Randomized phase II study of two Gemcitabine schedules for patients with impaired performance status (Karnofsky performance status  $\leq$  70) and advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 23 (2005) 2136-2144.
14. Belani CP, Kearns CM, Zuhowski EG, Erkmen K, Hiponia D, Zacharski D, Engstrom C, Ramanathan RK, Capozzoli MJ, Aisner J, Egorin MJ: Phase I trial, including pharmacokinetic and pharmacodynamic correlations, of combination paclitaxel and carboplatin in patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 17 (1999) 676-684.
15. Belani CP, Barstis J, Perry MC, La Rocca RV, Nattam SR, Rinaldi D, Clark R, Mills GM: Multicenter, randomized trial for stage IIIB or IV non-small-cell lung cancer using weekly paclitaxel and carboplatin followed by maintenance weekly paclitaxel or observation. *J Clin Oncol* 21 (2003) 2933-2939.
16. Belani CP: Early-stage non-small-cell lung cancer: adjuvant versus neoadjuvant chemotherapy. *Clin Lung Cancer* 5 (2003) 11-12.
17. Belani CP, Lee JS, Socinski MA, Robert F, Waterhouse D, Rowland K, Ansari R, Lilenbaum R, Natale RB: Randomized phase III trial comparing cisplatin-etoposide to carboplatin-paclitaxel in advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 16 (2005) 1069-1075.
18. Berardi R, Porfiri E, Scartozzi M, Lippe P, Silva RR, Nacciarriti D, Menichetti ET, Tummarello D, Carle F, Piga A, Cellerino R: Elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. A phase II study with weekly cisplatin and Gemcitabine. *Oncology* 65 (2003) 198-203.
19. Bergman AM, Kuiper CM, Noordhuis P, Smid K, Voorn DA, Comijn EM, Myhren F, Sandvold ML, Hendriks HR, Fodstad O, Bristol K, Peters GJ: Antiproliferative activity and mechanism of action of fatty acid derivatives of Gemcitabine in leukemia and solid tumor cell lines and in human xenografts. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 23 (2004) 1329-1333.
20. Bernhard J, Maibach R, Thurlimann B, Sessa C, Aapro MS: Patients' estimation of overall treatment burden: why not ask the obvious? *J Clin Oncol* 20 (2002) 65-72.
21. Biesma B, Smit EF, Postmus PE: A dose and schedule finding study of Gemcitabine and etoposide in patients with progressive non-small cell lung cancer after platinum containing chemotherapy. *Lung Cancer* 24 (1999) 115-121.
22. Bishop JF: Scheduling of chemotherapy and radiotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 12 Suppl 2 (1995) S53-S61.

23. Bonomi P, Kim K, Fairclough D, Cella D, Kugler J, Rowinsky E, Jiroutek M, Johnson D: Comparison of survival and quality of life in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with two dose levels of paclitaxel combined with cisplatin versus etoposide with cisplatin: results of an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 18 (2000) 623-631.
24. Borges M, Sculier JP, Paesmans M, Richez M, Bureau G, Dabouis G, Lecomte J, Michel J, Van CO, Schmerber J, Giner V, Berchier MC, Sergysels R, Mommen P, Klastersky J: Prognostic factors for response to chemotherapy containing platinum derivatives in patients with unresectable non-small cell lung cancer. (NSCLC). *Lung Cancer* 16 (1996) 21-33.
25. Brade AM, Tannock IF: Scheduling of radiation and chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer: repopulation as a cause of treatment failure? *J Clin Oncol* 24 (2006) 1020-1022.
26. Bretti S, Berruti A, Gorzegno G, La CP, Paze E, Celano A, Grecchi G, Perroni D, Bumma C, Dogliotti L: Multicenter Phase II trial of intermediate dose cisplatin and vinorelbine in inoperable non-small cell lung cancer patients. *Lung Cancer* 14 (1996) 353-360.
27. Brodowicz T, Krzakowski M, Zwitter M, Tzekova V, Ramlau R, Ghilezan N, Ciuleanu T, Cucevic B, Gyurkovits K, Ulsperger E, Jassem J, Grgic M, Saip P, Szilasi M, Wiltschke C, Wagnerova M, Oskina N, Soldatenkova V, Zielinski C, Wenczl M: Cisplatin and Gemcitabine first-line chemotherapy followed by maintenance Gemcitabine or best supportive care in advanced non-small cell lung cancer: a phase III trial. *Lung Cancer* 52 (2006) 155-163.
28. Brown ER, Shepherd FA: Erlotinib in the treatment of non-small cell lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 5 (2005) 767-775.
29. Brown I, Shalli K, McDonald SL, Moir SE, Hutcheon AW, Heys SD, Schofield AC: Reduced expression of p27 is a novel mechanism of docetaxel resistance in breast cancer cells. *Breast Cancer Res* 6 (2004) R601-R607.
30. Brundage MD, Davies D, Mackillop WJ: Prognostic factors in non-small cell lung cancer: a decade of progress. *Chest* 122 (2002) 1037-1057.
31. Buccheri G, Ferrigno D: Second-line weekly paclitaxel in patients with inoperable non-small cell lung cancer who fail combination chemotherapy with cisplatin. *Lung Cancer* 45 (2004) 227-236.
32. Burdett S, Stewart L, Auperin A, Pignon JP: Chemotherapy in non-small-cell lung cancer: an update of an individual patient data meta-analysis. *J Clin Oncol* 23 (2005) 924-925.
33. Burkes RL, Ginsberg RJ, Shepherd FA, Blackstein ME, Goldberg ME, Waters PF, Patterson GA, Todd T, Pearson FG, Cooper JD, .: Induction chemotherapy with

- mitomycin, vindesine, and cisplatin for stage III unresectable non-small-cell lung cancer: results of the Toronto Phase II Trial. *J Clin Oncol* 10 (1992) 580-586.
34. Camps C, Massuti B, Jimenez A, Maestu I, Gomez RG, Isla D, Gonzalez JL, Almenar D, Blasco A, Rosell R, Carrato A, Vinolas N, Batista N, Giron CG, Galan A, Lopez M, Blanco R, Provencio M, Diz P, Felip E: Randomized phase III study of 3-weekly versus weekly docetaxel in pretreated advanced non-small-cell lung cancer: a Spanish Lung Cancer Group trial. *Ann Oncol* 17 (2006) 467-472.
  35. Cangiano R: Adjuvant chemotherapy in resected non-small cell lung cancer. *Rays* 29 (2004) 435-437.
  36. Carbone DP, Minna JD: Chemotherapy for non-small cell lung cancer. *BMJ* 311 (1995) 889-890.
  37. Cardenal F, Lopez-Cabrerizo MP, Anton A, Alberola V, Massuti B, Carrato A, Barneto I, Lomas M, Garcia M, Lianes P, Montalar J, Vadell C, Gonzalez-Larriba JL, Nguyen B, Artal A, Rosell R: Randomized phase III study of Gemcitabine-cisplatin versus etoposide-cisplatin in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 17 (1999) 12-18.
  38. Carmichael J, Allerheiligen S, Walling J: A phase I study of Gemcitabine and carboplatin in non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 23 (1996) 55-59.
  39. Cartei G, Sacco C, Sibau A, Pella N, Iop A, Tabaro G: Cisplatin and Gemcitabine in non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 10 Suppl 5 (1999) S57-S62.
  40. Cerny T, Kaplan S, Pavlidis N, Schoffski P, Epelbaum R, van MJ, Wanders J, Franklin HR, Kaye S: Docetaxel (Taxotere) is active in non-small-cell lung cancer: a phase II trial of the EORTC Early Clinical Trials Group (ECTG). *Br J Cancer* 70 (1994) 384-387.
  41. Chen YM, Shih JF, Perng RP, Tsai CM, Whang-Peng J: A randomized trial of different docetaxel schedules in non-small cell lung cancer patients who failed previous platinum-based chemotherapy. *Chest* 129 (2006) 1031-1038.
  42. Choy H, De Vore RF, Hande KR, Porter LL, Rosenblatt PA, Slovis B, Laporte K, Shyr Y, Johnson DH: A Phase I Trial of Outpatient Weekly Docetaxel and Concurrent Radiation Therapy for Stage III Unresectable Non Small-Cell Lung Cancer: A Vanderbilt Cancer Center Affiliate Network (VCCAN) Trial. *Clin Lung Cancer* 1 Suppl 1 (2000) S27-S31.
  43. Citron ML, Modeas C, Propert K, Goutsou M, Green MR: Phase II trial of high-dose 24-hour continuous intravenous 5-fluorouracil for advanced non-small cell lung cancer: a Cancer and Leukemia Group B study. *Cancer Invest* 10 (1992) 215-219.

44. Costantini M, Higginson IJ, Farsides CC, Toscani F, Wilkinson S: Managing patients with lung cancer. Effective communication, palliative care, and guidelines are needed. *BMJ* 320 (2000) 379.
45. Crawford J, O'Rourke M, Schiller JH, Spiridonidis CH, Yanovich S, Ozer H, Langleben A, Hutchins L, Koletsky A, Clamon G, Burman S, White R, Hohnaker J: Randomized trial of vinorelbine compared with fluorouracil plus leucovorin in patients with stage IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 14 (1996) 2774-2784.
46. Crino L, Scagliotti G, Marangolo M, Figoli F, Clerici M, De MF, Salvati F, Cruciani G, Dogliotti L, Pucci F, Paccagnella A, Adamo V, Altavilla G, Incoronato P, Trippetti M, Mosconi AM, Santucci A, Sorbolini S, Oliva C, Tonato M: Cisplatin-Gemcitabine combination in advanced non-small-cell lung cancer: a phase II study. *J Clin Oncol* 15 (1997) 297-303.
47. Crino L, Corgna E, Porrozzi S, Palladino MA, Darwish S, Minotti V, Mosconi AM, Tonato M: A better therapeutic profile for the combination of mitomycin-C, ifosfamide and cisplatin (MIC) in advanced non-small-cell lung cancer: a useful dose-schedule modification. *Ann Oncol* 8 (1997) 709-711.
48. Crino L, Scagliotti GV, Ricci S, De MF, Rinaldi M, Gridelli C, Ceribelli A, Bianco R, Marangolo M, Di CF, Sassi M, Barni S, Ravaioli A, Adamo V, Portalone L, Cruciani G, Masotti A, Ferrara G, Gozzelino F, Tonato M: Gemcitabine and cisplatin versus mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: A randomized phase III study of the Italian Lung Cancer Project. *J Clin Oncol* 17 (1999) 3522-3530.
49. Crown J: Chemotherapy dose and schedule in adjuvant treatment of breast cancer: phoenix, turkey, or dodo? *Lancet* 362 (2003) 677-678.
50. D'Addario G, Pintilie M, Leighl NB, Feld R, Cerny T, Shepherd FA: Platinum-based versus non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of the published literature. *J Clin Oncol* 23 (2005) 2926-2936.
51. De Marinis F, Gebbia V, De PL: Neoadjuvant chemotherapy for stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 16 Suppl 4 (2005) iv116-iv122.
52. Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D, Chevret S, Quoix E, Lebeau B, Braun D, Breton JL, Lemarie E, Gouva S, Paillet N, Brechet JM, Janicot H, Lebas FX, Terrioux P, Clavier J, Foucher P, Monchatre M, Coetmeur D, Level MC, Leclerc P, Blanchon F, Rodier JM, Thiberville L, Villeneuve A, Westeel V, Chastang C: Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, and IIIa non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 20 (2002) 247-253.

- 
53. Domine M, Casado V, Estevez LG, Leon A, Martin JI, Castillo M, Rubio G, Lobo F: Gemcitabine and carboplatin for patients with advanced non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 28 (2001) 4-9.
  54. Donehower RC, Rowinsky EK, Grochow LB, Longnecker SM, Ettinger DS: Phase I trial of taxol in patients with advanced cancer. *Cancer Treat Rep* 71 (1987) 1171-1177.
  55. Dongiovanni V, Addeo A, Berruti A, Buffoni L, Dongiovanni D, Polimeni MA, Fissore C, Barone C, Bertetto O: A phase II trial of weekly paclitaxel and Gemcitabine in non-small cell lung cancer patients previously treated with platinum and vinorelbine. *Anticancer Res* 24 (2004) 2567-2572.
  56. Dowlati A, Levitan N, Gordon NH, Hoppel CL, Gosky DM, Remick SC, Ingalls ST, Berger SJ, Berger NA: Phase II and pharmacokinetic/pharmacodynamic trial of sequential topoisomerase I and II inhibition with topotecan and etoposide in advanced non-small-cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 47 (2001) 141-148.
  57. Earle CC, Evans WK: A comparison of the costs of paclitaxel and best supportive care in stage IV non-small-cell lung cancer. *Cancer Prev Control* 1 (1997) 282-288.
  58. Eberhard DA, Johnson BE, Amler LC, Goddard AD, Heldens SL, Herbst RS, Ince WL, Janne PA, Januario T, Johnson DH, Klein P, Miller VA, Ostland MA, Ramies DA, Sebisanoovic D, Stinson JA, Zhang YR, Seshagiri S, Hillan KJ: Mutations in the epidermal growth factor receptor and in KRAS are predictive and prognostic indicators in patients with non-small-cell lung cancer treated with chemotherapy alone and in combination with erlotinib. *J Clin Oncol* 23 (2005) 5900-5909.
  59. Edelman MJ: Past, present, and future of Gemcitabine and carboplatin regimens in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 38 Suppl 2 (2002) S37-S43.
  60. Edmonds P, Karlsen S, Khan S, ddington-Hall J: A comparison of the palliative care needs of patients dying from chronic respiratory diseases and lung cancer. *Palliat Med* 15 (2001) 287-295.
  61. Einhorn LH: Phase II trial of Gemcitabine plus cisplatin in non-small cell lung cancer: a Hoosier Oncology Group study. *Semin Oncol* 24 (1997) S8.
  62. Espinosa E, Feliu J, Zamora P, Gonzalez BM, Sanchez JJ, Ordon eA, Espinosa J: Serum albumin and other prognostic factors related to response and survival in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 12 (1995) 67-76.
  63. Fabi A, Barduagni M, Ferraresi V, Cortesi E, Gamucci T, De MF, Saltarelli R, Gabriele A, Pellicciotta M, Ceribelli A, De MS, Facciolo F, Cognetti F: The combination of carboplatin and weekly paclitaxel: a safe and active regimen in advanced non small-cell lung cancer patients. A phase I-II study. *J Exp Clin Cancer Res* 23 (2004) 25-32.



64. Ferrigno D, Buccheri G: Second-line chemotherapy for recurrent non-small cell lung cancer: do new agents make a difference? *Lung Cancer* 29 (2000) 91-104.
65. Ferrigno D, Buccheri G: Front-line weekly chemotherapy with Gemcitabine for unfit patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 45 (2004) 373-380.
66. Fogli S, Danesi R, De BF, De PT, Curigliano G, Giovannetti G, Del TM: Drug distribution and pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship of paclitaxel and Gemcitabine in patients with non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 12 (2001) 1553-1559.
67. Fossella F, Pereira JR, von PJ, Pluzanska A, Gorbounova V, Kaukel E, Mattson KV, Ramlau R, Szczesna A, Fidias P, Millward M, Belani CP: Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. *J Clin Oncol* 21 (2003) 3016-3024.
68. Fossella FV, Lee JS, Murphy WK, Lippman SM, Calayag M, Pang A, Chasen M, Shin DM, Glisson B, Benner S, .: Phase II study of docetaxel for recurrent or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 12 (1994) 1238-1244.
69. Fossella FV, Lee JS, Berille J, Hong WK: Summary of phase II data of docetaxel (Taxotere), an active agent in the first- and second-line treatment of advanced non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 22 (1995) 22-29.
70. Fossella FV: Docetaxel in the treatment of non-small cell lung cancer: review of single-agent trials. *Semin Oncol* 26 (1999) 17-23.
71. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, Crawford J, Natale RR, Dunphy F, Kalman L, Miller V, Lee JS, Moore M, Gandara D, Karp D, Vokes E, Kris M, Kim Y, Gamza F, Hammershaimb L: Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 18 (2000) 2354-2362.
72. Fujita A, Ohkubo T, Hoshino H, Takabatake H, Tagaki S, Sekine K: Phase I study of carboplatin, irinotecan and docetaxel on a divided schedule with recombinant human granulocyte colony stimulating factor support in patients with stage IIIB or IV non-small cell lung cancer. *Anticancer Drugs* 13 (2002) 505-509.
73. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, Tamura T, Nakagawa K, Douillard JY, Nishiwaki Y, Vansteenkiste J, Kudoh S, Rischin D, Eek R, Horai T, Noda K, Takata I, Smit E, Averbuch S, Macleod A, Feyereislova A, Dong RP, Baselga J: Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial) [corrected]. *J Clin Oncol* 21 (2003) 2237-2246.

- 
74. Galetta D, Gebbia V, Giotta F, Durini E, Romito S, Borsellino N, Cazzato C, Pezzella G, Colucci G: Gemcitabine and docetaxel every 2 weeks in advanced non-small cell lung cancer: a phase II study of the Gruppo Oncologico Italia Meridionale. *Lung Cancer* 38 (2002) 79-84.
  75. Gandara DR, DeGregorio MW, Wold H, Wilbur BJ, Kohler M, Lawrence HJ, Deisseroth AB, George CB: High-dose cisplatin in hypertonic saline: reduced toxicity of a modified dose schedule and correlation with plasma pharmacokinetics. A Northern California Oncology Group Pilot Study in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 4 (1986) 1787-1793.
  76. Gatzemeier U, Shepherd FA, Le CT, Weynants P, Cottier B, Groen HJ, Rosso R, Mattson K, Cortes-Funes H, Tonato M, Burkes RL, Gottfried M, Voi M: Activity of Gemcitabine in patients with non-small cell lung cancer: a multicentre, extended phase II study. *Eur J Cancer* 32A (1996) 243-248.
  77. Georgoulas V, Ardavanis A, Agelidou A, Agelidou M, Chandrinos V, Tsaroucha E, Toubis M, Kouroussis C, Syrigos K, Polyzos A, Samaras N, Papakotoulas P, Christofilakis C, Ziras N, Alegakis A: Docetaxel versus docetaxel plus cisplatin as front-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a randomized, multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 22 (2004) 2602-2609.
  78. Georgoulas V, Ardavanis A, Tsiafaki X, Agelidou A, Mixalopoulou P, Anagnostopoulou O, Ziotopoulos P, Toubis M, Syrigos K, Samaras N, Polyzos A, Christou A, Kakolyris S, Kouroussis C, Androulakis N, Samonis G, Chatzidaki D: Vinorelbine plus cisplatin versus docetaxel plus Gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 23 (2005) 2937-2945.
  79. Gervais R, Ducolone A, Breton JL, Braun D, Lebeau B, Vaylet F, Debieuvre D, Pujol JL, Tredaniel J, Clouet P, Quoix E: Phase II randomised trial comparing docetaxel given every 3 weeks with weekly schedule as second-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol* 16 (2005) 90-96.
  80. Gibson AD: Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in resected non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 5 (2003) 18-20.
  81. Gonzalez BM, Artal A, Garrido P, Garcia GC, Ordonez A, Feliu J, Berrocal A, Baron JM: Randomized phase II trial comparing two chemotherapy combinations for non-small cell lung cancer. Mitomycin, ifosfamide, and cisplatin versus vindesine, ifosfamide, and cisplatin. *Am J Clin Oncol* 16 (1993) 310-314.
  82. Granetzny A, Striehn E, Bosse U, Wagner W, Koch O, Vogt U, Froeschle P, Klinker F: A phase II single-institution study of neoadjuvant stage IIIA/B chemotherapy and radiochemotherapy in non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 75 (2003) 1107-1112.



- 
83. Graziano SL, Herndon JE, Richards F, DiFino S, Modeas C, Duggan DB, Green MR: A phase I trial of ifosfamide, mesna, and cisplatin in advanced non-small cell lung cancer. A cancer and leukemia group B study. *Cancer* 72 (1993) 62-68.
  84. Greco FA, Hainsworth JD: Paclitaxel (1-hour infusion) plus carboplatin in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: results of a multicenter phase II trial. *Semin Oncol* 24 (1997) S12.
  85. Gridelli C, Frontini L, Barletta E, Rossi A, Barzelloni ML, Scognamiglio F, Guida C, Gatani T, Fiore F, De BM, Marfella A, Manzione L: Single agent docetaxel plus granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) in previously treated patients with advanced non small cell lung cancer. A phase II study and review of the literature. *Anticancer Res* 20 (2000) 1077-1084.
  86. Gridelli C: [Lung cancer in elderly patients: definition and therapeutic approach]. *Rev Pneumol Clin* 59 (2003) S53-S55.
  87. Gridelli C, Gallo C, Di MM, Barletta E, Illiano A, Maione P, Salvagni S, Piantedosi FV, Palazzolo G, Caffo O, Ceribelli A, Falcone A, Mazzanti P, Brancaccio L, Capuano MA, Isa L, Barbera S, Perrone F: A randomised clinical trial of two docetaxel regimens (weekly vs 3 week) in the second-line treatment of non-small-cell lung cancer. The DISTAL 01 study. *Br J Cancer* 91 (2004) 1996-2004.
  88. Grond S, Zech D, Diefenbach C, Bischoff A: Prevalence and pattern of symptoms in patients with cancer pain: a prospective evaluation of 1635 cancer patients referred to a pain clinic. *J Pain Symptom Manage* 9 (1994) 372-382.
  89. Hainsworth JD, Urba WJ, Hon JK, Thompson KA, Stagg MP, Hopkins LG, Thomas M, Greco FA: One-hour paclitaxel plus carboplatin in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: results of a multicentre, phase II trial. *Eur J Cancer* 34 (1998) 654-658.
  90. Hainsworth JD, Burris HA, III, Greco FA: Weekly docetaxel as a single agent and in combination with Gemcitabine in elderly and poor performance status patients with advanced non--small cell lung cancer. *Semin Oncol* 28 (2001) 21-25.
  91. Hainsworth JD, Greco FA: The role of weekly docetaxel in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 3 Suppl 2 (2002) S17-S22.
  92. Hainsworth JD, Mainwaring MG, Thomas M, Porter LL, III, Gian VG, Jones SF, Greco FA: Gefitinib in the treatment of advanced, refractory non-small-cell lung cancer: results in 124 patients. *Clin Lung Cancer* 4 (2003) 347-355.
  93. Han JY, Kim KW, Kim JA, Kang JH, Jin JY, Hong YS, Park SY, Song JS, Park JW, Kim HK, Lee KS, Choi BG: A phase II study of a daily x4 schedule of vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol* 30 (2000) 435-439.

- 
94. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De MF, von PJ, Gatzemeier U, Tsao TC, Pless M, Muller T, Lim HL, Desch C, Szondy K, Gervais R, Shaharyar, Manegold C, Paul S, Paoletti P, Einhorn L, Bunn PA, Jr.: Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 22 (2004) 1589-1597.
  95. Harita S, Watanabe Y, Kiura K, Tabata M, Takigawa N, Kuyama S, Kozuki T, Kamei H, Tada A, Okimoto N, Genba K, Tada S, Ueoka H, Hiraki S, Tanimoto M: Influence of altering administration sequence of docetaxel, Gemcitabine and cisplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Anticancer Res* 26 (2006) 1637-1641.
  96. Henningsson A, Karlsson MO, Vigano L, Gianni L, Verweij J, Sparreboom A: Mechanism-based pharmacokinetic model for paclitaxel. *J Clin Oncol* 19 (2001) 4065-4073.
  97. Herbst RS, Lynch C, Vasconcelles M, Teicher BA, Strauss G, Elias A, Anderson I, Zacarola P, Dang NH, Leong T, Salgia R, Skarin AT: Gemcitabine and vinorelbine in patients with advanced lung cancer: preclinical studies and report of a phase I trial. *Cancer Chemother Pharmacol* 48 (2001) 151-159.
  98. Herbst RS, Sandler AB: Overview of the current status of human epidermal growth factor receptor inhibitors in lung cancer. *Clin Lung Cancer* 1(2004)7-19.
  99. Herbst RS, Arquette M, Shin DM, Dicke K, Vokes EE, Azarnia N, Hong WK, Kies MS: Phase II multicenter study of the epidermal growth factor receptor antibody cetuximab and cisplatin for recurrent and refractory squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 23 (2005) 5578-5587.
  100. Herbst RS, Johnson DH, Mininberg E, Carbone DP, Henderson T, Kim ES, Blumenschein G, Jr., Lee JJ, Liu DD, Truong MT, Hong WK, Tran H, Tsao A, Xie D, Ramies DA, Mass R, Seshagiri S, Eberhard DA, Kelley SK, Sandler A: Phase I/II trial evaluating the anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody bevacizumab in combination with the HER-1/epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor erlotinib for patients with recurrent non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 23 (2005) 2544-2555.
  101. Herbst RS, Onn A, Sandler A: Angiogenesis and lung cancer: prognostic and therapeutic implications. *J Clin Oncol* 23 (2005) 3243-3256.
  102. Hickish TF, Smith IE, O'Brien ME, Ashley S, Middleton G: Clinical benefit from palliative chemotherapy in non-small-cell lung cancer extends to the elderly and those with poor prognostic factors. *Br J Cancer* 78 (1998) 28-33.
  103. Hopwood P, Stephens RJ, Machin D: Approaches to the analysis of quality of life data: experiences gained from a medical research council lung cancer working party palliative chemotherapy trial. *Qual Life Res* 3 (1994) 339-352.

104. Hopwood P, Stephens RJ: Symptoms at presentation for treatment in patients with lung cancer: implications for the evaluation of palliative treatment. The Medical Research Council (MRC) Lung Cancer Working Party. *Br J Cancer* 71 (1995) 633-636.
105. Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Tanimoto M: Meta-analysis of randomized clinical trials comparing Cisplatin to Carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 22 (2004) 3852-3859.
106. Hotta K, Matsuo K, Kiura K, Ueoka H, Tanimoto M: Advances in our understanding of postoperative adjuvant chemotherapy in resectable non-small-cell lung cancer. *Curr Opin Oncol* 18 (2006) 144-150.
107. Huber RM, Gamarra F: [It is still coming: molecular-targeted therapy of lung cancer]. *Pneumologie* 59 (2005) 309-310.
108. Huisman C, Giaccone G, van Groeningen CJ, Suttedja G, Postmus PE, Smit EF: Combination of Gemcitabine and cisplatin for advanced non-small cell lung cancer: a phase II study with emphasis on scheduling. *Lung Cancer* 33 (2001) 267-275.
109. Huizing MT, Giaccone G, van Warmerdam LJ, Rosing H, Bakker PJ, Vermorken JB, Postmus PE, van Zandwijk N, Koolen MG, ten Bokkel Huinink WW, van der Vijgh WJ, Bierhorst FJ, Lai A, Dalesio O, Ponedo HM, Veenhof DH, Beijnen JH: Pharmacokinetics of paclitaxel and carboplatin in a dose-escalating and dose-sewuecin study in patients with non-small-cell lung cancer. The European Cancer Centre. *J Clin Oncol* 15 (1997) 317-329.
110. Iaffaioli RV, Tortoriello A, Facchini G, Caponigro F, Gentile M, Marzano N, Gravina A, Dimitri P, Costagliola G, Ferraro A, Ferrante G, De M, V, Illiano A: Phase I-II study of Gemcitabine and carboplatin in stage IIIB-IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 17 (1999) 921-926.
111. Isla D, Rosell R, Sanchez JJ, Carrato A, Felip E, Camps C, Artal A, Gonzalez-Larriba JL, Azagra P, Alberola V, Martin C, Massuti B: Phase II trial of paclitaxel plus Gemcitabine in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 19 (2001) 1071-1077.
112. Jang SH, Wientjes MG, Au JL: Enhancement of paclitaxel delivery to solid tumors by apoptosis-inducing pretreatment: effect of treatment schedule. *J Pharmacol Exp Ther* 296 (2001) 1035-1042.
113. Janout V, Siroky P, Novak J, Cizek L, Koukalova H, Beska F: Lung cancer incidence in the Czech Republic: a time-trend study. *Onkologie* 27 (2004) 376-379.
114. Janssen-Heijnen ML, Coebergh JW: Trends in incidence and prognosis of the histological subtypes of lung cancer in North America, Australia, New Zealand and Europe. *Lung Cancer* 31 (2001) 123-137.

- 
115. Johnson BE: Adjuvant chemotherapy for non-small-cell lung cancer: the end of the beginning. *J Natl Cancer Inst* 95 (2003) 1422-1424.
  116. Johnson DH, Hainsworth JD, DeVore R, Hande KR, Greco FA: Carboplatin plus oral etoposide in the management of unresectable non-small cell lung cancer. Preliminary results of a Vanderbilt trial. *Oncology* 49 Suppl 1 (1992) 57-61.
  117. Johnson DH, Paul DM, Hande KR, Shyr Y, Blanke C, Murphy B, Lewis M, De VR, III: Paclitaxel plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase II trial. *J Clin Oncol* 14 (1996) 2054-2060.
  118. Kakolyris S, Georgoulas V: The role of Gemcitabine and paclitaxel as second-line chemotherapy for the treatment of advanced non small-cell lung cancer (NSCLC). *Clin Lung Cancer* 2 (2000) 43-47.
  119. Kallman RF, Bedarida G, Rapacchietta D: Experimental studies on schedule dependence in the treatment of cancer with combinations of chemotherapy and radiotherapy. *Front Radiat Ther Oncol* 26 (1992) 31-44.
  120. Kelly K, Pan Z, Murphy J, Huffman DH, Bunn PA, Jr.: A phase I trial of paclitaxel plus carboplatin in untreated patients with advanced non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 3 (1997) 1117-1123.
  121. Kelly K, Crowley J, Bunn PA, Jr., Presant CA, Grevstad PK, Moinpour CM, Ramsey SD, Wozniak AJ, Weiss GR, Moore DF, Israel VK, Livingston RB, Gandara DR: Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non--small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 19 (2001) 3210-3218.
  122. Kikuchi J, Yamazaki K, Kinoshita I, Asahina H, Imura M, Kikuchi E, Konishi J, Shinagawa N, Oki H, aka-Akita H, Nishimura M: Phase I trial of carboplatin and weekly paclitaxel in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol* 34 (2004) 505-509.
  123. Kim SW, Suh C, Lee SD, Kim WS, Kim DS, Kim WD, Lee JS: Weekly low dose paclitaxel and cisplatin as first-line chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 41 (2003) 221-226.
  124. Klastersky J, Sculier JP: Dose-finding study of paclitaxel (Taxol) plus cisplatin in patients with non-small cell lung cancer. European Lung Cancer Working Party. *Lung Cancer* 12 Suppl 2 (1995) S117-S125.
  125. Klastersky J, Paesmans M: Response to chemotherapy, quality of life benefits and survival in advanced non-small cell lung cancer: review of literature results. *Lung Cancer* 34 Suppl 4 (2001) S95-101.
  126. Kosmidis P: Interim results of a phase III trial. Paclitaxel/carboplatin vs paclitaxel/Gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer. *Oncology (Williston Park)* 14 (2000) 41-48.

127. Kosmidis P, Mylonakis N, Skarlos D, Samantas E, Dimopoulos M, Papadimitriou C, Kalophonos C, Pavlidis N, Nikolaidis C, Papaconstantinou C, Fountzilas G: Paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) plus carboplatin (6 AUC) versus paclitaxel (225 mg/m<sup>2</sup>) plus carboplatin (6 AUC) in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): a multicenter randomized trial. Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG). *Ann Oncol* 11 (2000) 799-805.
128. Kosmidis P, Mylonakis N, Nicolaidis C, Kalophonos C, Samantas E, Boukovinas J, Fountzilas G, Skarlos D, Economopoulos T, Tsavdaridis D, Papakostas P, Bacoyiannis C, Dimopoulos M: Paclitaxel plus carboplatin versus Gemcitabine plus paclitaxel in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 20 (2002) 3578-3585.
129. Kosmidis PA, Manegold C: Advanced NSCLC: new cytostatic agents. *Lung Cancer* 41 (2003) 123-132.
130. Koukourakis MI, Kourousis C, Kamilaki M, Koukouraki S, Giatromanolaki A, Kakolyris S, Kotsakis A, Androulakis N, Bahlitzanakis N, Georgoulas V: Weekly docetaxel and concomitant boost radiotherapy for non-small cell lung cancer. A phase I/II dose escalation trial. *Eur J Cancer* 34 (1998) 838-844.
131. Kraus LA, Samuel SK, Schmid SM, Dykes DJ, Waud WR, Bissery MC: The mechanism of action of docetaxel (Taxotere) in xenograft models is not limited to bcl-2 phosphorylation. *Invest New Drugs* 21 (2003) 259-268.
132. Kroep JR, Giaccone G, Voorn DA, Smit EF, Beijnen JH, Rosing H, van Moorsel CJ, van Groeningen CJ, Postmus PE, Pinedo HM, Peters GJ: Gemcitabine and paclitaxel: pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 17 (1999) 2190-2197.
133. Kubota K, Watanabe K, Kunitoh H, Noda K, Ichinose Y, Katakami N, Sugiura T, Kawahara M, Yokoyama A, Yokota S, Yoneda S, Matsui K, Kudo S, Shibuya M, Isobe T, Segawa Y, Nishiwaki Y, Ohashi Y, Niitani H: Phase III randomized trial of docetaxel plus cisplatin versus vindesine plus cisplatin in patients with stage IV non-small-cell lung cancer: the Japanese Taxotere Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 22 (2004) 254-261.
134. Kunitoh H, Watanabe K, Onoshi T, Furuse K, Niitani H, Taguchi T: Phase II trial of docetaxel in previously untreated advanced non-small-cell lung cancer: a Japanese cooperative study. *J Clin Oncol* 14 (1996) 1649-1655.
135. Laack E, Mende T, Durk H, Kneba M, Dickgreber N, Welte T, Muller T, Scholtze J, Graeven U, Jasiewicz Y, Edler L, Hossfeld DK: Gemcitabine, vinorelbine and cisplatin combination chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a phase II trial. *Eur J Cancer* 38 (2002) 654-660.
136. Langer CJ, Millenson M, O'Dwyer P, Kosierowski R, Alexander R, Litwin S, McAleer CA, Bonjo CA, Ozols R: Combination paclitaxel (1-hour) and carboplatin

- (AUC7.5) in advanced non-small cell lung cancer: a phase II study by the Fox Chase Cancer Center Network. *Semin Oncol* 23 (1996) 35-41.
137. Langer CJ, Gandara DR, Calvert P, Edelman MJ, Ozols RF: Gemcitabine and carboplatin in combination: an update of phase I and phase II studies in non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 26 (1999) 12-18.
  138. Laskin JJ: Adjuvant chemotherapy for non-small cell lung cancer: the new standard of care. *Fut Oncol* 1 (2005) 619-623.
  139. Le Chevalier T, Lynch T: Adjuvant treatment of lung cancer: current status and potential applications of new regimens. *Lung Cancer* 46 Suppl 2 (2004) S33-S39.
  140. Le Chevalier T, Scagliotti G, Natale R, Danson S, Rosell R, Stahel R, Thomas P, Rudd RM, Vansteenkiste J, Thatcher N, Manegold C, Pujol JL, van ZN, Gridelli C, van Meerbeeck JP, Crino L, Brown A, Fitzgerald P, Aristides M, Schiller JH: Efficacy of Gemcitabine plus platinum chemotherapy compared with other platinum containing regimens in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of survival outcomes. *Lung Cancer* 47 (2005) 69-80.
  141. Lee SW, Choi EK, Chung WK, Shin KH, Ahn SD, Kim JH, Kim SW, Suh C, Lee JS, Kim WS, Kim DS, Kim DK, Park SI, Sohn KH: Postoperative adjuvant chemotherapy and radiotherapy for stage II and III non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 37 (2002) 65-71.
  142. Levitt ML, Kassem B, Gooding WE, Miketic LM, Landreneau RJ, Ferson PF, Keenan R, Yousem SA, Lindberg CA, Trenn MR, Ponas RS, Tarasoff P, Sabatine JM, Friberg D, Whiteside TL: Phase I study of Gemcitabine given weekly as a short infusion for non-small cell lung cancer: results and possible immune system-related mechanisms. *Lung Cancer* 43 (2004) 335-344.
  143. Lilenbaum RC, List M, Desch C: Single-agent versus combination chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis and the Cancer and Leukemia Group B randomized trial. *Semin Oncol* 26 (1999) 52-54.
  144. Lilenbaum RC, Herndon J, List M, Desch C, Watson D, Hollan J, Weeks J, Green MR, Cancer and Leukemia Group B, Chicago, IL: Single-agent (SA) versus combination chemotherapy (CC) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a CALGB randomized trial of efficacy, quality of life (QOL), and cost-effectiveness. *Proc Am Soc Clin Oncol* 21 (2002) (abstr. 2).
  145. Lilenbaum RC, Chen CS, Chidiac T, Schwarzenberger PO, Thant M, Versola M, Lane SR: Phase II randomized trial of vinorelbine and Gemcitabine versus carboplatin and paclitaxel in advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 16 (2005) 97-101.
  146. Lippe P, Tummarello D, Monterubbianesi MC, Silva RR, Giuliodori L, Mari D, Santo A, Pasini F, Cetto GL, Rossi D, Porfiri E, Cascinu S, Cellerino R: Weekly



- Gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase II study. *Ann Oncol* 10 (1999) 217-221.
147. Livingston RB, Bodey GP, Gottlieb JA, Frei E, III: Kinetic scheduling of vincristine (NSC-67574) and bleomycin (NSC-125066) in patients with lung cancer and other malignant tumors. *Cancer Chemother Rep* 57 (1973) 219-224.
  148. Livingston RB: Cisplatin in the treatment of solid tumors: effect of dose and schedule. *J Natl Cancer Inst* 81 (1989) 724-725.
  149. Lopez-Vivanco G, Viteri A, Barcelo R, Munoz A, Rubio I, Mane JM, Fuente N: Biweekly administration of cisplatin/Gemcitabine in advanced nonsmall cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 28 (2005) 501-507.
  150. Lutz ST, Huang DT, Ferguson CL, Kavanagh BD, Tercilla OF, Lu J: A retrospective quality of life analysis using the Lung Cancer Symptom Scale in patients treated with palliative radiotherapy for advanced nonsmall cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37 (1997) 117-122.
  151. Lyss AP, Perry MC, Goutsou M, Propert K, Herndon JE, Mason-Coughlin K, Green MR: Intensive etoposide and carboplatin chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer. A phase II trial of the Cancer and Leukemia Group B. *Am J Clin Oncol* 15 (1992) 399-404.
  152. Manegold C, Drings P, von PJ, Ricci S, Dornoff W, van WN, ten Bokkel HW, Chemaissani A, Stahel P, Bergman B, Wagenius G, Sederholm C, Mattson K, Liippo K, Kellokumpu-Lehtinen P: A randomized study of Gemcitabine monotherapy versus etoposide/cisplatin in the treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 24 (1997) S8.
  153. Manegold C: Gefitinib (Iressa, ZD 1839) for non-small cell lung cancer (NSCLC): recent results and further strategies. *Adv Exp Med Biol* 532 (2003) 247-252.
  154. Maslove L, Gower N, Spiro S, Rudd R, Stephens R, West P: Estimation of the additional costs of chemotherapy for patients with advanced non-small cell lung cancer. *Thorax* 60 (2005) 564-569.
  155. Masotti A, Zannini G, Gentile A, Morandini G: Activity of Gemcitabine and carboplatin in advanced non-small cell lung cancer: a phase II trial. *Lung Cancer* 36 (2002) 99-103.
  156. Masters GA: Gemcitabine and Carboplatin in advanced non small-cell lung cancer: a review. *Clin Lung Cancer* 2 Suppl 1 (2000) S11-S14.
  157. Mazzanti P, Massacesi C, Rocchi MB, Mattioli R, Lippe P, Trivisonne R, Buzzi F, De SG, Tuveri G, Rossi G, Di LL, Sturba F, Morale D, Catanzani S, Piloni A, Bonsignori M, Battelli T: Randomized, multicenter, phase II study of Gemcitabine plus cisplatin versus Gemcitabine plus carboplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 41 (2003) 81-89.

158. Merchan JR, Jayaram DR, Supko JG, He X, Bubley GJ, Sukhatme VP: Increased endothelial uptake of paclitaxel as a potential mechanism for its antiangiogenic effects: potentiation by Cox-2 inhibition. *Int J Cancer* 113 (2005) 490-498.
159. Mishima H, Kato T, Yanagisawa M, Tsujinaka T, Nishisho I, Tsujie M, Fujimoto-Ouchi K, Tanaka Y, Kikkawa N: Sequential treatment with irinotecan and doxifluridine: optimal dosing schedule in murine models and in a phase I study for metastatic colorectal cancer. *Chemotherapy* 51 (2005) 32-39.
160. Miyazaki M, Fujiwara Y, Isobe T, Yamakido M, Kato T, Miyazaki H: The relationship between carboplatin AUC and serum thrombopoietin kinetics in patients with lung cancer. *Anticancer Res* 19 (1999) 667-670.
161. Mott FE, Cable CT, Sharma N: Phase II study of an alternate carboplatin and Gemcitabine dosing schedule in advanced non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 5 (2003) 174-176.
162. Mountain CF: Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 111 (1997) 1710-1717.
163. Mukohara T, Takeda K, Miyazaki M, Takifuji N, Terakawa K, Negoro S: Japanese experience with second-line chemotherapy with low-dose (60 mg/M<sup>2</sup>) docetaxel in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 48 (2001) 356-360.
164. Natale RB: A phase I/II trial of combination paclitaxel and carboplatin in advanced or metastatic non-small cell lung cancer: preliminary results of an ongoing study. *Semin Oncol* 22 (1995) 34-37.
165. Natale RB: Preliminary results of a phase I/II clinical trial of paclitaxel and carboplatin in non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 23 (1996) 51-54.
166. Neubauer M, Heaven R, Olivares J, Otsuka A, Paschold E, Sirridge C, Ilegbodun D, Tuttle T, Asmar L: Results of a Phase II study of carboplatin plus Gemcitabine in patients with untreated extensive small cell lung cancer. *Lung Cancer* 46 (2004) 369-375.
167. Ng EW, Sandler AB, Robinson L, Einhorn LH: A phase II study of carboplatin plus Gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): a hoosier oncology group study. *Am J Clin Oncol* 22 (1999) 550-553.
168. Niho S, Kubota K, Goto K, Ohmatsu H, Matsumoto T, Kakinuma R, Nishiwaki Y: Combination second-line chemotherapy with Gemcitabine and docetaxel for recurrent non-small-cell lung cancer after platinum-containing chemotherapy: a phase I/II trial. *Cancer Chemother Pharmacol* 52 (2003) 19-24.
169. O'Brien ME, Talbot DC, Smith IE: Carboplatin in the treatment of advanced breast cancer: a phase II study using a pharmacokinetically guided dose schedule. *J Clin Oncol* 11 (1993) 2112-2117.



- 
170. Ogawara M, Kawahara M, Hosoe S, Atagi S, Kawaguchi T, Okishio K, Naka N, Sunami T, Mitsuoka S, Inoue K, Haryu H, Yoneda T, Origasa H: A feasibility study of paclitaxel 225 mg/m<sup>2</sup> and carboplatin AUC= 6 in untreated advanced non-small cell lung cancer patients in Japan. *Jpn J Clin Oncol* 32 (2002) 48-53.
  171. Oyamada Y, Watanabe H, Fukunaga K, Nakamura H, Asano K, Hasegawa N, Yamaguchi K: [Effects of docetaxel dosage in combination chemotherapy with carboplatin against advanced non-small cell lung cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho* 30 (2003) 1917-1922.
  172. Parente B, Barroso A, Conde S, Guimaraes T, Seada J: A prospective study of Gemcitabine and carboplatin as first-line therapy in advanced non-small cell lung cancer: toxicity of a three- versus a four-week schedule. *Semin Oncol* 28 (2001) 10-14.
  173. Park JH, Lee CT, Lee HW, Baek HJ, Zo JI, Shim YM: Postoperative adjuvant chemotherapy for stage I non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 27 (2005) 1086-1091.
  174. Pavlidis NA, Klouvas G, Nicolaides C, Karantanas A, Beer M, Fountzilias G: A phase II trial of carboplatin and vindesine in patients with non-small cell lung cancer. A Hellenic Cooperative Oncology Group study. *Lung Cancer* 10 (1993) 85-89.
  175. Pereira S, Fernandes PA, Ramos MJ: Mechanism for ribonucleotide reductase inactivation by the anticancer drug Gemcitabine. *J Comput Chem* 25 (2004) 1286-1294.
  176. Perng RP, Chen YM, Ming-Liu J, Tsai CM, Lin WC, Yang KY, Whang-Peng J: Gemcitabine versus the combination of cisplatin and etoposide in patients with inoperable non-small-cell lung cancer in a phase II randomized study. *J Clin Oncol* 15 (1997) 2097-2102.
  177. Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, Sause W, Smith TJ, Baker S Jr, Olak J, Stover D, Strawn JR, Turrisi AT, Somerfield MR: American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003. *J Clin Oncol* 22 (2004) 330-353.
  178. Pisters KM: Adjuvant chemotherapy for non-small-cell lung cancer. *Clin Adv Hematol Oncol* 1 (2003) 533-537.
  179. Pujol JL, Barlesi F, Daures JP: Should chemotherapy combinations for advanced non-small cell lung cancer be platinum-based? A meta-analysis of phase III randomized trials. *Lung Cancer* 51 (2006) 335-345.
  180. Quoix E, Lebeau B, Depierre A, Ducolone A, Moro-Sibilot D, Milleron B, Breton JL, Lemarie E, Pujol JL, Brechot JM, Zalcman G, Debieuvre D, Vaylet F, Vergnenegre A, Clouet P: Randomised, multicentre phase II study assessing two

- doses of docetaxel (75 or 100 mg/m<sup>2</sup>) as second-line monotherapy for non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 15 (2004) 38-44.
181. Ramella S, Ciresa M, Massaccesi M, Franceschini G, D'Angelillo RM, Trodella L: Neoadjuvant concurrent chemotherapy and radiotherapy in non-small cell lung cancer. *Rays* 29 (2004) 439-443.
  182. Ranson MR, Jayson G, Perkins S, Anderson H, Thatcher N: Single-agent paclitaxel in advanced non-small cell lung cancer: single-center phase II study using a 3-hour administration schedule. *Semin Oncol* 24 (1997) S12.
  183. Ray P, Quantin X, Grenier J, Pujol JL: Predictive factors of tumor response and prognostic factors of survival during lung cancer chemotherapy. *Cancer Detect Prev* 22 (1998) 293-304.
  184. Reck M: Current approaches in chemotherapy of advanced and metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *Anticancer Res* 25 (2005) 1501-1506.
  185. Richter SN, Cartei G, Nadai M, Trestin A, Barzon L, Palumbo M, Palu G: In vitro basis for schedule-dependent interaction between Gemcitabine and topoisomerase-targeted drugs in the treatment of colorectal cancer. *Ann Oncol* 17 Suppl 5 (2006) v20-v24.
  186. Rinaldi M, Crino L, Scagliotti GV, Mosconi AM, De MF, Gridelli C, Selvaggi G, Della GM, Darwish S, Porrozzi S, Novello S, Cipri A, Bartolucci R, Calandri C, Tonato M: A three-week schedule of Gemcitabine-cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer with two different cisplatin dose levels: a phase II randomized trial. *Ann Oncol* 11 (2000) 1295-1300.
  187. Rinaldi M, Belvedere O, Cauchi C, Defferrari C, Viola G, Grossi F: Maintenance chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 17 Suppl 2 (2006) ii67-ii70.
  188. Rizvi N, Hawkins MJ, Eisenberg PD, Yocum RC, Reich SD: Placebo-controlled trial of bexarotene, a retinoid x receptor agonist, as maintenance therapy for patients treated with chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2 (2001) 210-215.
  189. Roila F, Del FA, Ballatori E: Docetaxel as second-line chemotherapy for non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 18 (2000) 3738-3739.
  190. Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, Maestre J, Padille J, Canto A, Mate JL, Li S, Roig J, Olazabal A, .: A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 330 (1994) 153-158.
  191. Rosell R, Gatzemeier U, Betticher DC, Keppler U, Macha HN, Pirker R, Berthet P, Breaux JL, Lianes P, Nicholson M, Ardizzoni A, Chemaissani A, Bogaerts J, Gallant G: Phase III randomised trial comparing paclitaxel/carboplatin with

- paclitaxel/cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a cooperative multinational trial. *Ann Oncol* 13 (2002) 1539-1549.
192. Rossi D, Graziano F, Ugolini M, Dennetta D, Alessandrini P, Catalano V, Giordani P, Fedeli SL, Fedeli A, Catalano G: Weekly docetaxel as second-line therapy in non-small cell lung cancer: a phase II study. *Tumori* 90 (2004) 50-53.
  193. Roth JA, Fossella F, Komaki R, Ryan MB, Putnam JB, Jr., Lee JS, Dhingra H, De CL, Chasen M, McGavran M, .: A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 86 (1994) 673-680.
  194. Rowinsky EK, McGuire WP, Guarnieri T, Fisherman JS, Christian MC, Donehower RC: Cardiac disturbances during the administration of taxol. *J Clin Oncol* 9 (1991) 1704-1712.
  195. Rowinsky EK, Gilbert MR, McGuire WP, Noe DA, Grochow LB, Forastiere AA, Ettinger DS, Lubejko BG, Clark B, Sartorius SE, .: Sequences of taxol and cisplatin: a phase I and pharmacologic study. *J Clin Oncol* 9 (1991) 1692-1703.
  196. Rudd RM, Gower NH, Spiro SG, Eisen TG, Harper PG, Littler JA, Hatton M, Johnson PW, Martin WM, Rankin EM, James LE, Gregory WM, Qian W, Lee SM: Gemcitabine plus carboplatin versus mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in patients with stage IIIB or IV non-small-cell lung cancer: a phase III randomized study of the London Lung Cancer Group. *J Clin Oncol* 23 (2005) 142-153.
  197. Saarinen A, Jekunen A, Halme M, Pyrhonen S, Tamminen K, Boyer R, Roubille N, Mattson K: A phase II trial of docetaxel in advanced non-small cell lung cancer. *Anticancer Drugs* 7 (1996) 890-892.
  198. Sandler AB, Nemunaitis J, Denham C, von PJ, Cormier Y, Gatzemeier U, Mattson K, Manegold C, Palmer MC, Gregor A, Nguyen B, Niyikiza C, Einhorn LH: Phase III trial of Gemcitabine plus cisplatin versus cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 18 (2000) 122-130.
  199. Sandler AB: Advanced non-small-cell lung cancer: new data, therapie choices, and challenging decisions. *Oncology (Williston Park)* 20 (2006) 626-628
  200. Scagliotti GV, De MF, Rinaldi M, Crino L, Gridelli C, Ricci S, Matano E, Boni C, Marangolo M, Failla G, Altavilla G, Adamo V, Ceribelli A, Clerici M, Di CF, Frontini L, Tonato M: Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 20 (2002) 4285-4291.
  201. Scagliotti GV, Fossati R, Torri V, Crino L, Giaccone G, Silvano G, Martelli M, Clerici M, Cognetti F, Tonato M: Randomized study of adjuvant chemotherapy for

- completely resected stage I, II, or IIIA non-small-cell Lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 95 (2003) 1453-1461.
202. Scagliotti GV, Novello S, Selvaggi G: Cytotoxic chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *Monaldi Arch Chest Dis* 63 (2005) 181-183.
  203. Schalhorn B: [Paclitaxel (taxol)--a cytostatic drug with a new type of mechanism of action]. *Med Klin (Munich)* 88 Suppl 2 (1993) 4-15.
  204. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, Zhu J, Johnson DH: Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 346 (2002) 92-98.
  205. Schuette W, Nagel S, Blankenburg T, Lautenschlaeger C, Hans K, Schmidt EW, Dittrich I, Schweisfurth H, von Weikersthal LF, Raghavachar A, Reissig A, Serke M: Phase III study of second-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with weekly compared with 3-weekly docetaxel. *J Clin Oncol* 23 (2005) 8389-8395.
  206. Schuette W, Blankenburg T, Guschall W, Dittrich I, Schroeder M, Schweisfurth H, Chemaissani A, Schumann C, Dickgreber N, Appel T, Ukena D: Multicenter randomized trial for stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer using every-3-week versus weekly paclitaxel/carboplatin. *Clin Lung Cancer* 7 (2006) 338-343.
  207. Sculier JP, Paesmans M, Thiriaux J, Lecomte J, Bureau G, Giner V, Koumakis G, Lafitte JJ, Berchier MC, Alexopoulos CG, Zacharias C, Mommen P, Ninane V, Klastersky J: A comparison of methods of calculation for estimating carboplatin AUC with a retrospective pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis in patients with advanced non-small cell lung cancer. *European Lung Cancer Working Party. Eur J Cancer* 35 (1999) 1314-1319.
  208. Sculier JP, Paesmans M, Thiriaux J, Lecomte J, Bureau G, Giner V, Koumakis G, Lafitte JJ, Berchier MC, Alexopoulos CG, Zacharias C, Mommen P, Ninane V, Klastersky European Lung Cancer Working Party: A three-arm phase III randomised trial comparing combinations of platinum derivatives, ifosfamide an/or Gemcitabine in stage IV non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 13 (2002) 874-882.
  209. Sederholm C: Gemcitabine versus Gemcitabine/carboplatin in advanced non-small cell lung cancer: preliminary findings in a phase III trial of the Swedish Lung Cancer Study Group. *Semin Oncol* 29 (2002) 50-54.
  210. Serke M, Schoenfeld N, Loddenkemper R: Weekly docetaxel as second-line chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: phase II trial. *Anticancer Res* 24 (2004) 1211-1216.
  211. Shepherd FA: Phase II trials of single-agent activity of Gemcitabine in patients with advanced non-small cell lung cancer: an overview. *Anticancer Drugs* 1995;6:19-25.

- 
212. Shepherd FA, Burkes R, Cormier Y, Crump M, Feld R, Strack T: Phase I trial of Gemcitabine and cisplatin in advanced non-small cell lung cancer: a preliminary report. *Lung Cancer* 14 (1996) 135-144.
  213. Shepherd FA, Burkes RL, Cormier Y, Crump M, Feld R, Strack T, Schulz M: Final results of the Canadian phase I dose escalation trial of Gemcitabine and cisplatin for advanced non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 23 (1996) 48-54.
  214. Shepherd FA, Latreille J, Paul K, Eisenhauer E: Phase I dose-escalation trial of paclitaxel and ifosfamide in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 23 (1996) 84-90.
  215. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, Levitan N, Gressot L, Vincent M, Burkes R, Coughlin S, Kim Y, Berille J: Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 18 (2000) 2095-2103.
  216. Shepherd FA, Abratt R, Crino L, Green M, Sandler A, Steward W, Iglesias J, Anglin G: The influence of Gemcitabine and cisplatin schedule on response and survival in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 30 (2000) 117-125.
  217. Shepherd FA, Rodrigues PJ, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, Campos D, Maoleekoonpiroj S, Smylie M, Martins R, van KM, Dediu M, Findlay B, Tu D, Johnston D, Bezjak A, Clark G, Santabarbara P, Seymour L: Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 353 (2005) 123-132.
  218. Silvestri G, Pritchard R, Welch HG: Preferences for chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer: descriptive study based on scripted interviews. *BMJ* 317 (1998) 771-775.
  219. Slevin ML, Stubbs L, Plant HJ, Wilson P, Gregory WM, Armes PJ, Downer SM: Attitudes to chemotherapy: comparing views of patients with cancer with those of doctors, nurses, and general public. *BMJ* 300 (1990) 1458-1460.
  220. Smit EF, van Meerbeeck JP, Lianes P, Debruyne C, Legrand C, Schramel F, Smit H, Gaafar R, Biesma B, Manegold C, Neymark N, Giaccone G: Three-arm randomized study of two cisplatin-based regimens and paclitaxel plus Gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group--EORTC 08975. *J Clin Oncol* 21 (2003) 3909-3917.
  221. Smith IE, O'Brien ME, Talbot DC, Nicolson MC, Mansi JL, Hickish TF, Norton A, Ashley S: Duration of chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a randomized trial of three versus six courses of mitomycin, vinblastine, and cisplatin. *J Clin Oncol* 19 (2001) 1336-1343.

- 
222. Smith JA, Gaikwad A, Ramondetta LM, Wolf JK, Brown J: Determination of the mechanism of Gemcitabine modulation of cisplatin drug resistance in panel of human endometrial cancer cell lines. *Gynecol Oncol* (2006).
223. Sobue T, Ajiki W, Tsukuma H, Oshima A, Hanai A, Fujimoto I: Trends of lung cancer incidence by histologic type: a population-based study in Osaka, Japan. *Jpn J Cancer Res* 90 (1999) 6-15.
224. Socinski MA, Steagall A, Gillenwater H: Second-line chemotherapy with 96-hour infusional paclitaxel in refractory non-small cell lung cancer: report of a phase II trial. *Cancer Invest* 17 (1999) 181-188.
225. Socinski MA, Schell MJ, Peterman A, Bakri K, Yates S, Gitten R, Unger P, Lee J, Lee JH, Tynan M, Moore M, Kies MS: Phase III trial comparing a defined duration of therapy versus continuous therapy followed by second-line therapy in advanced-stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 20 (2002) 1335-1343.
226. Socinski MA, Ivanova A, Bakri K, Wall J, Baggstrom MQ, Hensing TA, Mears A, Tynan M, Beaumont J, Peterman AH, Niell HB: A randomized phase II trial comparing every 3-weeks carboplatin/paclitaxel with every 3-weeks carboplatin and weekly paclitaxel in advanced non-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 17 (2006) 104-109.
227. Solan MJ, Werner-Wasik M: Prognostic factors in non-small cell lung cancer. *Semin Surg Oncol* 21 (2003) 64-73.
228. Spiridonidis CH, Laufman LR, Jones JJ, Rhodes VA: Daily times four vinorelbine plus cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase II trial of a novel schedule. *Ann Oncol* 10 (1999) 989-991.
229. Spiridonidis CH, Laufman LR, Carman L, Moore T, Blair S, Jones J, George C, Patel T, Roach R, Rupert R, Zangmeister J, Colborn D, Kuebler JP: Second-line chemotherapy for non-small-cell lung cancer with monthly docetaxel and weekly Gemcitabine: a phase II trial. *Ann Oncol* 12 (2001) 89-94.
230. Stathopoulos GP, Dimitroulis J, Antoniou D, Katis C, Tsavdaridis D, Armenaki O, Marosis C, Michalopoulou P, Grigoratou T, Stathopoulos J: Front-line paclitaxel and irinotecan combination chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a phase I-II trial. *Br J Cancer* 93 (2005) 1106-1111.
231. Steward WP, Dunlop DJ, Dabouis G, Lacroix H, Talbot D: Phase I/II study of Gemcitabine and cisplatin in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: preliminary results. *Semin Oncol* 23 (1996) 43-47.
232. Steward WP: Combination studies with Gemcitabine in the treatment of non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 78 Suppl 3 (1998) 15-19.



- 
233. Terao I, Kuramoto K: [Phase II study of Gemcitabine (GEM) and docetaxel (TXT) combination chemotherapy for unresectable non small cell lung cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho* 32 (2005) 1273-1277.
234. Thomas M, Hoffknecht P, Droege C, Baisch A, Reinmuth N, Kreuter M, Lange T, Berdel WE: Non-small-cell lung cancer: multimodality approach in stage-III resectable disease. *Lung Cancer* 45 Suppl 2 (2004) S99-105.
235. Thomas P, Robinet G, Ferri-Dessens RM, Lena H, Gouva S, Vernejoux JM, Kleisbauer JP: Phase I trial of Gemcitabine and carboplatin in metastatic non-small-cell lung cancer: a Groupe Francais de Pneumo-Cancerologie Study. *Lung Cancer* 36 (2002) 191-198.
236. Thongprasert S, Chewaskulyong B, Pothirat C: Combination of Gemcitabine and cisplatin in advanced non-small cell lung cancer. *J Med Assoc Thai* 84 (2001) 397-401.
237. Tibaldi C, Bernardini I, Chella A, Russo F, Vasile E, Malventi M, Falcone A: Second-line chemotherapy with a modified schedule of docetaxel in elderly patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 7 (2006) 401-405.
238. Tjan-Heijnen VC, Groen HJ, Schramel FM, Stoter G: Consensus conference on palliative treatment of stage IV non-small cell lung cancer. Consensus meeting of the Netherlands Society for Medical Oncology and the Taskforce on Lung Cancer of the Dutch Society of Physicians for Lung Diseases and Tuberculosis. *Neth J Med* 58 (2001) 52-61.
239. Tognoni A, Pensa F, Vaira F, Vigani A, Caness P, Sinaccio G, Pronzato P: A dose finding study of carboplatin and Gemcitabine in advanced non-small cell lung cancer. *J Chemother* 14 (2002) 296-300.
240. Tokiwa H, Nakanishi Y, Sera N, Hara N, Inuzuka S: Analysis of environmental carcinogens associated with the incidence of lung cancer. *Toxicol Lett* 99 (1998) 33-41.
241. Tonato M, Crino L, Mosconi AM: Rationale of a phase III study comparing a standard cisplatin regimen (mitomycin/ifosfamide/cisplatin) with cisplatin and Gemcitabine in non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 24 (1997) S8.
242. Trodella L, Granone P, Valente S, Margaritora S, Macis G, Cesario A, D'Angelillo RM, Valentini V, Corbo GM, Porziella V, Ramella S, Tonini G, Galetta D, Ciresa M, Vincenzi B, Cellini N: Neoadjuvant concurrent radiochemotherapy in locally advanced (IIIA-IIIB) non-small-cell lung cancer: long-term results according to downstaging. *Ann Oncol* 15 (2004) 389-398.
243. Ukena D, Leutz M, Schlimmer P, Zell L, Sybrecht G: Intensivierte Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) im Stadium IV: Wöchentlich

- Chemotherapie mit Paclitaxel und Carboplatin. Atemwegs- und Lungenkrankheiten 23 (1997) 346-350.
244. van Moorsel CJ, Pinedo HM, Veerman G, Bergman AM, Kuiper CM, Vermorken JB, Van d, V, Peters GJ: Mechanisms of synergism between cisplatin and Gemcitabine in ovarian and non-small-cell lung cancer cell lines. *Br J Cancer* 80 (1999) 981-990.
245. von Pawel J, Wagner H, Niederle N, Heider A, Koschel G, Gromotka E, Hanske M: Paclitaxel and cisplatin in patients with non-small cell lung cancer: results of a phase II trial. *Semin Oncol* 23 (1996) 7-9.
246. Waller DA: Neoadjuvant chemotherapy in non small cell lung cancer-the UK experience. *Lung Cancer* 34 Suppl 3 (2001) S31-S33.
247. Willner J, Schmidt M, Kirschner J, Lang S, Borgmeier A, Huber RM, Flentje M: Sequential chemo- and radiochemotherapy with weekly paclitaxel (Taxol) and 3D-conformal radiotherapy of stage III inoperable non-small cell lung cancer. Results of a dose escalation study. *Lung Cancer* 32 (2001) 163-171.
248. Woods RL, Williams CJ, Levi J, Page J, Bell D, Byrne M, Kerestes ZL: A randomised trial of cisplatin and vindesine versus supportive care only in advanced non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* 61 (1990) 608-611.
249. Yamamoto S: Lung cancer incidence in the world. *Jpn J Clin Oncol* 31 (2001) 567.
250. Yasuda K, Igishi T, Kawasaki Y, Yamamoto M, Kato K, Matsumoto S, Kotani M, Sako T, Shigeoka Y, Sugitani A, Histuda Y, Shimizu E: Phase II trial of weekly paclitaxel in previously untreated advanced non-small-cell lung cancer. *Oncology* 65 (2003) 224-228.
251. Yoshimura N, Kudoh S, Mukohara T, Yamauchi S, Yamada M, Kawaguchi T, Nakaoka Y, Hirata K, Yoshikawa J: Phase I/II study of cisplatin combined with weekly paclitaxel in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 90 (2004) 1184-1189.
252. Zatloukal P, Petruzelka L, Zemanova M, Kolek V, Skrickova J, Pesek M, Fojtu H, Grygarkova I, Sixtova D, Roubec J, Horenkova E, Havel L, Prusa P, Novakova L, Skacel T, Kuta M: Gemcitabine plus cisplatin vs. Gemcitabine plus carboplatin in stage IIIb and IV non-small cell lung cancer: a phase III randomized trial. *Lung Cancer* 41 (2003) 321-331.
253. Zimpfer-Rechner C, Hofmann U, Figl R, Becker JC, Trefzer U, Keller I, Hauschild A, Schadendorf D: Randomized phase II study of weekly paclitaxel versus paclitaxel and carboplatin as second-line therapy in disseminated melanoma: a multicentre trial of the Dermatologic Co-operative Oncology Group (DeCOG). *Melanoma Res* 13 (2003) 531-536.



---

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin II  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
(Direktor: Prof. Dr. med. B. Osten)  
und dem  
Städtischen Krankenhaus Martha-Maria Halle-Dölau gGmbH  
Akademisches Lehrkrankenhaus der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
Klinik für Innere Medizin II (Chefarzt: Dr. med. W. Schütte)

## **Thesen der H a b i l i t a t i o n**

### **Untersuchungen zum Einfluss von Applikationsrhythmen auf Wirksamkeit und Toxizität einer palliativen Chemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom mittels randomisierter klinischer Studien**

Zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin (Dr. med. habil.)

vorgelegt  
der Medizinischen Fakultät  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Dr. med. Wolfgang Heinz-Walter Schütte  
geboren am 24. 08. 1958 in Halle/S.

Gutachter:

1. ....
2. ....
3. ....

---

## Thesen

1.

Im Stadium IIIB mit malignem Pleuraerguss und im Stadium IV des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms ist eine palliative Chemotherapie mit dem Ziel der Lebensverlängerung, Symptomverbesserung und Steigerung der Lebensqualität empfohlene Therapie für geeignete Patienten.

2.

Für die First-line Behandlung des fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms ist eine platinhaltige Zweifachkombination als Standard anzusehen. Partner für Platinderivate sind die Chemotherapeutika der dritten Generation Paclitaxel und Gemcitabine sowie Docetaxel und Navelbine.

3.

Nach Versagen einer First-line Behandlung oder erneuten Progression nach initialem Therapieerfolg ist Patienten im guten Allgemeinzustand, bei denen ein Therapiewunsch vorliegt, eine Second-line Chemotheapie anzubieten. Standard dafür sind Docetaxel oder Pemetrexed. Alternativ kann bei Kontraindikationen gegen eine Chemotherapie eine Targettherapie mit einem Tyrosinkinaseinhibitor eingesetzt werden.

4.

Die Verträglichkeit einer palliativen Chemotherapie muss besondere Beachtung erfahren. Therapieinduzierte Toxizitäten sind so gering wie möglich zu halten. Diese werden besonders durch Konzentrationsspitzen der Chemotherapie bei Einmalgabe induziert. Durch Teilung der Gesamtdosis z.B. von 3-wöchentlicher auf wöchentliche Applikation können bei gleicher Dosisdichte Konzentrationsspitzen vermieden und damit das Toxizitätsprofil einer Chemotherapie beeinflusst werden.

5.

Dieser pathophysiologische Ansatz muss in randomisierten klinischen Studien geprüft werden. Dabei ist die Standardapplikationsform gegen ein modifiziertes Applikationsprofil

---

zu vergleichen. Drei randomisierte Studien in der First-line und Second-line Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms wurden dazu durchgeführt.

6.

In einer randomisierten Phase-III-Studie mit Paclitaxel und Carboplatin als First-line Therapie wurden 921 Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom eingeschlossen. Im Standardarm wurden Paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup> KO und Carboplatin AUC6 3-wöchentlich gegeben. Im experimentellen Arm wurden Paclitaxel 100 mg/m<sup>2</sup> KO und Carboplatin AUC2 wöchentlich appliziert.

7.

Bei vergleichbarer Wirksamkeit in beiden Therapiearmen konnten die Thrombozytopenierate, die Neurotoxizität und die therapieinduzierten Schmerzen in der wöchentlichen Therapiegruppe signifikant gesenkt werden. Andere Toxizitäten, wie Diarrhoe und Hautausschlag, traten dagegen in der wöchentlichen Applikationsform signifikant häufiger auf. Damit muss entsprechend der individuellen Situation und des zu vermeidenden Toxizitätsprofils die jeweilige Behandlungsform ausgewählt werden.

8.

Mit Paclitaxel und Carboplatin ist für jüngere Patienten im guten Allgemeinzustand ein Trend für längeres Überleben zugunsten der 3-wöchentlichen Therapie festzustellen. Für ältere Patienten mit schlechterem Allgemeinzustand ist dieser Trend dagegen im wöchentlichen Therapiearm gefunden worden.

9.

Die globale Lebensqualität gemessen mit dem EORTC QLQ-C30 unterschied sich in den beiden Therapiearmen der Paclitaxel/Carboplatin-Studie zu keinem Messzeitpunkt signifikant.

10.

In einer randomisierten Phase-II-Studie mit Gemcitabine und Carboplatin als First-line Therapie wurden 160 Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom eingeschlossen.

---

Es wurden die Standard-Carboplatindosis von AUC5 am Tag 1 versus einer gesplitteten Carboplatindosis von AUC2,5 am Tag 1 und 8 bei gleicher Gemcitabineapplikation von 1250 mg/m<sup>2</sup> KO am Tag 1 und 8 geprüft.

11.

In der Gemcitabine/Carboplatin-Studie konnte bei gleicher Wirksamkeit beider Applikationsformen mit der gesplitteten Carboplatindosis von AUC2,5 an den Tagen 1 und 8 eine signifikante Reduktion der Thrombozytopenierate festgestellt werden. Andere Toxizitäten waren in beiden Therapiearmen vergleichbar. Damit ist die gesplittete Carboplatindosis gegenüber der Standardapplikationsform eindeutig zu empfehlen.

12.

In einer randomisierten Phase-III-Studie mit Docetaxel als Second-line Therapie wurden 215 Patienten mit Progress oder Rezidiv eines nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms behandelt. Dabei wurde die Standardapplikation von Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> KO aller drei Wochen versus einer wöchentlichen Applikationsform von Docetaxel 35 mg/m<sup>2</sup> KO geprüft.

13.

In der Docetaxel-Studie konnte bei im Trend günstigerem Wirksamkeitsprofil der wöchentlichen Therapie eine signifikante Reduktion von hämatologischen und nichthämatologischen Toxizitäten festgestellt werden. Damit ist die wöchentliche Applikation der 3-wöchentlichen Applikationsform als eindeutig überlegen vorzuziehen.

14.

Die globale Lebensqualität gemessen mit dem EORTC QLQ-C30 unterschied sich in den beiden Therapiearmen der Docetaxel-Studie zu keinem Messzeitpunkt signifikant.

15.

Diese drei randomisierten multizentrischen klinischen Studien bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom konnten die Hypothese bestätigen, dass durch Modifikation von Applikationsrhythmen eine Verbesserung des Toxizitätsprofils bei

gleicher Wirksamkeit erreicht werden kann. Damit ist für Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom, die in der palliativen Situation therapiert werden ein relevanter Behandlungsvorteil mit den veränderten Applikationen gegeben.

16.

Nicht nur für Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom in der palliativen Situation, sondern auch für kurative multimodale Therapieansätze stellt die Chemotherapie eine wesentliche Säule dar. Die Variation von Applikationsrhythmen ist damit ein wichtiger Baustein für die Weiterentwicklung der Chemotherapie und damit der Therapie aller Stadien des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms.

## Lebenslauf

### 1. Persönliche Daten:

**Dr. med. Wolfgang Heinz-Walter S c h ü t t e**

geb. am 24. August 1958 in Halle

wohnhaft Herweghstr. 91 in 06114 Halle

verheiratet, 2 Kinder

### 2. Ausbildung:

1977

Abitur

1977 - 1979

Wehrdienst

1979 - 1985

Studium der Humanmedizin an der  
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

### 3. Beruflicher Werdegang:

1985 - 1990

Facharztausbildung für Innere Medizin im  
Stadtkrankenhaus Halle

1987

Promotion

1990

Facharzt für Innere Medizin

1990

Pneumologische Ausbildung in der Zentralklinik  
für Lungenkrankheiten Bad Berka

1991

Tätigkeit in der PALT des Stadtkrankenhauses Halle

1. Okt. 1991 - 31. Dez. 1996

Tätigkeit in der Klinik für Innere Medizin II der  
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

1992

Teilgebiet „Lungen- und Bronchialheilkunde“

1994

Zusatzbezeichnung „Allergologie“

1994

Leitender Oberarzt der Pneumologischen Abteilung  
der Klinik für Innere Medizin II der MLU

Seit 1997

Chefarzt der Klinik für Innere Medizin II  
des Städtischen Krankenhauses „Martha-Maria“  
Halle-Dölau

Seit 2000

Stellvertretender Vorsitzender der Fachkommission  
Innere Medizin

Seit 2000

Sprecher der Sektion pneumologische Onkologie der  
Mitteldeutschen Gesellschaft für Pneumologie

2004

Leitung der Jahrestagung der Gesellschaft für Innere  
Medizin Sachsen-Anhalt

2001/2004

Mitglied der Leitgruppe des Deutschen  
Bronchialkarzinomsymposiums in Münster

2005

Tagungspräsident der Jahrestagung der  
Mitteldeutschen Gesellschaft für Pneumologie

2005

Vizepräsident der Mitteldeutschen Gesellschaft für  
Pneumologie

#### **4. Mitgliedschaft in wissenschaftlichen Gesellschaften**

seit 1990	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
seit 1992	Deutsche Gesellschaft für Pneumologie
seit 1995	European Respiratory Society
seit 1995	Deutsche Gesellschaft für Schlafmedizin
seit 1995	Deutsche Gesellschaft für Allergologie
seit 1998	Mitteldeutsche Gesellschaft für Pneumologie
seit 2000	Deutsche Krebsgesellschaft
seit 2004	American Society of Clinical Oncology

Halle, 20. Juli 2006

## **Danksagung**

Herrn Professor Dr. med. B. Osten, dem Direktor der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin II der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, möchte ich meinen ganz herzlichen Dank sagen, für die Möglichkeit, diese Arbeit unter seinem Direktorat anfertigen zu dürfen und für die ständige Begleitung meiner Tätigkeit.

Für die Paclitaxel/Carboplatin-Studie gilt mein Dank Herrn Professor Dr. med. D. Ukena, Bremen, für die kooperative Studienleitung und der Studienärztin Frau Dr. med. T. Appel für die engagierte Begleitung der Studie sowie Herrn Professor Dr. Ulm, München, für die statistische Beratung und Auswertung der Studie. Die Studie wurde mit finanzieller Unterstützung der Firma Bristol-Myers Squibb durchgeführt, wofür ich danke.

Für die Gemcitabine/Carboplatin-Studie gilt mein Dank Herrn Dr. med. M. Reck, Hamburg, für die kooperative Studienleitung und der Studienärztin Frau Dr. med. S. Nagel für die engagierte Begleitung der Studie sowie Herrn Professor Dr. Zuna, Wiesbaden, für die statistische Beratung und Auswertung der Studie. Die Studie wurde mit finanzieller Unterstützung der Firma Lilly durchgeführt, wofür ich danke.

Für die Docetaxel-Studie gilt mein Dank Frau Dr. med. M. Serke, Berlin, für die kooperative Studienleitung und der Studienärztin Frau Dr. med. S. Nagel für die engagierte Unterstützung sowie Herrn Professor Dr. J. Härting und Frau Dr. Ch. Lautenschläger, Halle, für die statistische Beratung und Auswertung der Studie. Die Studie wurde mit finanzieller Unterstützung der Firma Sanofi-Aventis durchgeführt, wofür ich danke.

Mein weiterer ganz besonderer Dank gilt den teilnehmenden Zentren und Studienärzten für die engagierte Rekrutierung, die zeitnahe Dokumentation sowie für die vertrauensvolle kollegiale Zusammenarbeit bei allen drei Studien.

Den ärztlichen und pflegerischen Mitarbeitern der Klinik für Innere Medizin II insbesondere den Oberärzten Dr. med. Th. Blankenburg, Dr. med. S. Nagel und Dr. med. St. Schädlich gilt mein Dank für die uneingeschränkte Unterstützung meiner wissenschaftlichen Arbeit.

Dem Studiensekretariat mit Frau Gabriele Schwart, Frau Odett Stutzmann und Frau Susanne Scharf möchte ich für die Begleitung und Betreuung aller drei Studien meinen herzlichen Dank aussprechen.